TERAPEUTICA MEDICALĂ

SUB REDACȚIA

R. PĂUN

I

TERAPEUTICA MEDICALĂ

SUB REDACȚIA

R. PĂUN

I

EDITURA MEDICALĂ
București – 1982

Scanned with OKEN Scanner

AUTORI

Dr. doc. C. ANASTASATU, profesor I.M.F. București, Director al Institutului de ftiziologie, membru corespondent al Academiei R.S.R., membru al Academiei de Științe Medicale.

Dr. A. BELCHIȚĂ, medic primar Clinica medicală Spitalul „Dr. I. Cantacuzino" București.

Dr. doc. L. BULIGESCU, profesor I.M.F. București.

Dr. ELENA BUTOIANU, conferențiar I.M.F. București.

Dr. doc. V. CIOBANU, profesor I.M.F. București.

Dr. DATCU DAN MIHAI I.M. Cluj.

Dr. doc. C.G. DIMITRIU, profesor I.M.F. București.

Dr. doc. D. DOBRESCU, profesor I.M.F. București.

Dr. L. GHERASIM, profesor I.M.F. București.

Dr. doc. ST. HĂRĂGUȘ, profesor I.M. Cluj-Napoca, membru al Academiei de Științe Medicale.

Dr. AL. JELEA, șef lucrări I.M.F. București.

Dr. doc. GH. LITARCZEK, profesor I.M.F. București.

Dr. E. MANOLESCU, profesor I.M.F. București.

Dr. M. MANUCHIAN, șef lucrări I.M.F. București.

Dr. doc. VL. MAXIMILIAN, profesor I.M.F. București.

Dr. doc. A. MIHAIL, profesor I.M.F. București.

Dr. doc. V.V. MIHĂILESCU, profesor I.M. Craiova.

Dr. doc. I. MINCU, profesor I.M.F. București.

Dr. doc. C. NEGOIȚĂ, profesor I.M. Iași, membru al Academiei de Științe Medicale.

Dr. ST. NICOARĂ. cerc. princ. spt. Fundeni.

Dr. doc. V. NITZULESCU, profesor I.M.F. București.

Dr. R. PĂUN, profesor I.M.F. București. membru al Academiei de Științe Medicale,

Dr. doc. MARCELA PITIȘ, profesor I.M.F.București, membru al Academiei de Științe Medicale.

Dr. I. Gr. POPESCU, conferențiar I.M. Craiova.

Dr. doc. V. PREDESCU, profesor I.M.F. București, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale.

Dr. doc. V. RUNCAN, profesor I.M.F. București.

Dr. doc. N. URSEA, profesor I.M.F. București.

Dr. I. URSEANU, med. specialist. București

Dr. I. VEREANU, șef lucrări I.M.F. București.

Dr. doc. M. VOICULESCU, profesor I.M.F. București, membru al Academiei de Științe Medicale.

Dr. doc. V. VOICULESCU, profesor I.M.F. București, membru corespondent al Acad. R.S.R., membru al Academiei de Științe Medicale.

Dr. doc. C. ZOSIN, profesor I.M. Timișoara.

Dr. I. ZĂGREANU, profesor I.M.F. Cluj-Napoca.

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Lucrarea de față a fost concepută pentru a veni în primul rînd în ajutorul internistului și medicului generalist, care puși în fața multiplelor posibilități terapeutice pe care le oferă medicina modernă, sînt investiți cu responsabilitatea de a alege conduita terapeutică cea mai adecvată, de a conduce cît mai corect un tratament, de a obține un maximum de efect cu minimum de risc terapeutic.

Dacă specialistul într-unul din multiplele domenii ale medicinii interne se află într-o poziție mai privilegiată, datorită limitării domeniului său și existenței unor monografii și reviste de specialitate care-i pun la dispoziție materialul necesar pregătirii sale, internistul și generalistul întîmpină tot mai multe dificultăți de documentare pentru domeniul lor mult mai larg de activitate, care însumează și impune stăpînirea unor cunoștințe, desigur nu atît de aprofundate ca ale specialiștilor, dar mult mai numeroase și aparținînd tuturor domeniilor medicinii interne cît și unor specialități anexe, cum sînt endocrinologia și neurologia, de care are nevoie în practica sa curentă. De aceea am considerat util ca pe lîngă capitolele consacrate terapeuticii diverselor aparate, care formează fiecare obiectul unei specialități ale medicinii interne, concepute și prezentate la nivelul necesar internistului și generalistului, să alăturăm și elemente de terapeutică neurologică și endocrinologică, deopotrivă de necesare acestora. Sînt prezentate în mod succint și principalele grupe de medicamente cu folosire largă în practica curentă, cum sînt antibioticele, imunodepresivele, cardiotonicele și antiaritmicele, diureticele, anticoagulantele, psihotropele, precum și scurte capitole privind metabolismul medicamentelor, interacțiunile medicamentelor, medicamentele și sarcina. În toate aceste capitole s-a urmărit să se includă noțiuni cu precădere necesare unei aplicări corecte a terapeuticii și care credem că trebuie să facă parte obligatoriu din bagajul de cunoștințe al fiecărui medic care tratează bolnavii.

În capitolele de terapeutică planul de expunere este axat, în general, și pentru bolile cu largă răspîndire, în special, pe prezentarea bazelor etiologice ale tratamentului, care pentru bolile cu etiologie cunoscută are o latură etiologică, a bazelor patogenice sau fiziopatologice, în multe boli tratamentul patogenic fiind de importanță majoră, a bazelor clinice, în care sînt menționate de regulă numai semnele clinice și paraclinice necesare precizării diagnosticului, sau care reclamă și beneficiază de un tratament simptomatic, a bazelor farmacologice, trecere în revistă a principalelor medicamente folosite în tratarea bolii respective și în fine a tratamentului propriu-zis, cu diversele sale componente (igienic, dietetic, medicamentos etc.), în multe cazuri completat și cu

Scanned with OKEN Scanner

criteriile principale de evaluare a eficacității sale, utile pentru urmărirea și adaptarea sa la diferite situații de etapă.

Ameliorarea sau vindecarea unei boli se realizează fie prin mijloace puse la dispoziție de terapeutică (vindecare numită de F. Hoff artificială), fie prin mijloacele proprii ale organismului (autovindecare).

Mijloacele terapeutice rezervă de obicei organismului un rol pasiv și cuprind:

1. măsuri (medicale, chirurgicale, chimice sau radioterapice), de înlăturare a noxelor;

2. măsuri ce urmăresc corectarea abaterilor de la normal ale funcțiilor organismului;

3. măsuri cu caracter de susținere, substituire, sau chiar înlocuire a unor funcții deficitare sau suprimate și care merg pînă la transplantul de organ.

Activitatea lor este dependentă de principiile active și de componentele tehnice pe care le folosesc, dar eficacitatea lor de durată în restabilirea sănătății nu poate fi asigurată decît prin continuarea terapiei instituite și mai ales prin asocierea și participarea mijloacelor proprii ale organismului.

Corespunzător celor trei tipuri de măsuri sau principii ale terapeuticii „artificiale", mecanismele de restabilire a sănătății, proprii organismului, capabile uneori să restabilească o vindecare naturală completă, folosesc și ele:

1. cruțarea, menajarea funcțională, care prin degrevarea unor funcții le permite refacerea;

2. stimularea proceselor de autoreglare, care contribuie la normalizarea activă a abaterilor funcționale și

3. fortificarea funcțională, prin creșterea progresivă a sarcinii (încărcării, solicitării) funcționale, cu caracter adaptativ (Hildebrandt).

În perioada actuală de progres terapeutic continuu, tentat de multitudinea de mijloace active pe care i le pune la dispoziție terapeutica, medicul recurge cu precădere la medicații etiologice, patogenice și cel mai adesea simptomatice, neglijînd disponibilitățile de luptă și de apărare ale organismului în conflictul cu agentul patogen și capacitățile sale proprii de restabilire a sănătății, care intervin în mai mică sau mai mare măsură în orice stare patologică, realizînd uneori acele vindecări spontane, observate în numeroase boli, unele dintre cele mai grave. Sprijinirea și stimularea acestor disponibilități proprii constituie o importantă latură a actului terapeutic, pe care fiecare medic trebuie să o aibă permanent în vedere, putînd-o realiza prin diverse posibilități (psihoterapie, repaus sau mișcare, cultură fizică, asigurarea elementelor nutritive necesare: alimente, vitamine, electroliți, oligoelemente; climatoterapie, vaccinuri etc.). Toate acestea aparțin terapeuticii generale care urmărește îmbunătățirea stării generale a organismului, în scopul de a-l face apt, atît pentru activitatea sa zilnică, cît mai ales de a rezista factorilor care îi primejduiesc sănătatea.

Ameliorarea sau vindecarea clinică limitată la oprirea procesului patologic nu mai poate fi considerată astăzi ca obiectivul final al efortului terapeutic, dacă nu este completată de recîștigarea totală sau cel puțin parțială a capacității de activitate și de muncă, proces prin care bolnavul devine capabil de a se integra în mod eficace în mediul său social. Proces complex, determinat de complexitatea patogenică a stărilor de handicap funcțional care se realizează prin deficite organofuncționale la care pot participa și deficiențe patogenice și sociale, recuperarea pune în acțiune nu numai mijloace medicale diverse (recuperare medicală care constituie obiectul preocupărilor medicului), dar și măsuri educative, profesionale și sociale. Preocuparea pentru reîncadrarea în muncă a bolnavului schițată în numeroase capitole din această carte trebuie să fie prezentă medicului încă de la primele sale intervenții terapeutice, urmărind să fie continuată progresiv pînă la obținerea efectului terapeutic, pînă la obținerea unei vindecări

Scanned with OKEN Scanner

sau ameliorări. Obiectivul principal al medicului care tratează bolnavii trebuie să fie pe cît posibil obținerea vindecării, fie că boala este acută sau cronică. În boala acută vindecarea poate fi și clinică și biologică, completă sau incompletă, stabilă sau instabilă, realizată spontan prin mijloacele proprii organismului, sau cu ajutorul unor factori terapeutici medicali (vindecare artificială). Starea de vindecare nu reprezintă de obicei întoarcerea la starea de sănătate anterioară. În ea sînt prezente în proporție variabilă, în funcție de caz și de persoană, fenomene de imunitate și de sensibilizare, iar calitatea ei este adesea diferită după cum a fost spontană sau terapeutică. Se admite în general, că în boli acute valoarea vindecării spontane este superioară celei obținute prin terapeutică, deoarece procesele active ale vindecării, netulburate de agenții terapeutici, au recurs la resursele proprii, naturale, ale organismului, pe care le cunoaștem încă prea puțin în natura lor internă și în ritmurile lor proprii, înlăturînd alterările morfofuncționale ale bolii. Aceasta pune în discuție și oportunitatea tratamentelor zise abortive și a intervenționismului exagerat în bolile acute, în care conduita terapeutică trebuie nuanțată în raport și cu reactivitatea bolnavului, ea avînd interes să permită să opereze pe cît posibil și procesele de apărare, de imunitate, de eliminare, ale organismului.

Precipitarea vindecării, intervențiile prea rapide, mai rapide decît cele pe care le pune în joc natura, pot uneori compromite calitatea unei vindecări, caracterul său complet și definitiv (P. Delore).

În bolile cronice noțiunea de vindecare, deși contradictorie, există dar are un alt conținut. Vindecarea este aici relativă și înseamnă compensare, stabilitate, toleranță, absență de tulburări funcționale, de evolutivitate, de complicații; este tocmai ce urmărește medicul în procesul de recuperare medicală. În practică, diagnosticul de vindecare a unei boli cronice, în sensul amintit, nu poate fi stabilit decît după o perioadă mai lungă de supraveghere clinică și de laborator și atunci încă uneori cu rezerve. Vindecarea sau ameliorarea obținută trebuie însă și păstrată și pe această linie rolul medicului este la fel de important ca și activitatea sa curativă. Medicul trebuie să se convingă că nu este numai un vindecător, ci mai înainte de toate un educator și un păstrător al sănătății.

Noțiunile cuprinse în această lucrare, ca și cunoștințele oricît de numeroase culese din alte cărți și reviste, nu permit încă medicului să trateze bolnavul cu maximum de eficacitate și să epuizeze posibilitățile pe care el le poate pune în slujba îngrijirii acestuia. Există o diferență mare între a trata o boală și a îngriji un bolnav. A îngriji un bolnav nu înseamnă numai a elabora o tactică și o strategie cît mai științifică, a individualiza tratamentul, a-l adapta la suferința fizică și psihică a bolnavului, a-i urmări și controla efectele, ci și a crea un climat de încredere, de calm, de speranță, de colaborare conștientă și convinsă a bolnavului. Niciodată nu trebuie lăsată bolnavului impresia — chiar cînd gravitatea bolii sale depășește posibilitățile terapeutice — că nu se mai poate face nimic, ci că este mult de făcut, chiar acolo unde vindecarea, sau măcar ameliorarea este exclusă.

Supraestimarea tehnicii, pierderea în detalii, echivalarea vindecării sau ameliorării cu o simplă „reparare" conferă actului terapeutic caracterul de tehnicitate, dar eficiența sa rămîne totuși deficitară, dacă gestului terapeutic îi lipsește latura umanitară de înțelegere și de ajutorare a bolnavului, de înțelegere și respectare a suferinței sale; prin acest generator de idei și de sentimente, se stabilește legătura dintre bolnav și medic, prin ea bolnavul încredințează celui ce-l tratează tot ce are mai scump: sănătatea, viața, și uneori secretele cele mai intime ale existenței sale. În slujba situației de superioritate în care suferința plasează pe medic față de bolnav, medicul trebuie să pună cele mai prețioase calități ale minții și inimii sale: competență, perspicacitate, rigurozitate, bunătate, dragoste, caritate, devotament. Eficacitatea unei terapeutici de

Scanned with OKEN Scanner

calitate nu se poate obține fără cimentul umanitarismului, sau fără cea mai mică mișcare de caritate (P. Mauriac).

Calitatea și eficiența actului terapeutic depind în mare măsură de modul cum se îmbină în el componenta științifică de tehnică medicală cu talentul de a îngriji bolnavul; dacă prima este o expresie a pregătirii profesionale a medicului, al doilea îi reflectă atitudinea față de aproapele său în suferință. Așa se justifică afirmația că terapeutica progresează, ca știință dar se aplică ca o artă. Atitudinea medicului în exercitarea actului terapeutic urmărește să exercite o înrîurire psihică pozitivă asupra bolnavului, știut fiind că o influențare psihică are efecte somatice, după cum și inversul este adevărat: orice terapie somatică cuprinzînd elemente farmacoterapice are un efect psihic (V.V. Weitzsäcker).

Medicul este astăzi înarmat pentru tratarea bolnavilor cu medicamente de o eficacitate remarcabilă, dar totodată și redutabile prin efectele lor nedorite, uneori grave pe care le pot provoca, atunci cînd sînt administrate nerațional și inadecvat. Produsele medicamentoase extrem de active pe care le pune la dispoziție industria farmaceutică sînt susceptibile să provoace reacții adverse nocive, nefaste, uneori letale. Cloramfenicolul vindecă tifoida, dar poate provoca agranulocitoze mortale, corticoizii ușurează suferința multor reumatici și astmatici dar pot provoca hemoragii sau perforații digestive letale. Streptomicina a vindecat multe meningite tuberculoase, dar cîți bolnavi au devenit din cauza ei infirmi acustico-vestibular? Anticoagulantele au modificat radical evoluția gravă a unor tromboze vasculare, dar au provocat și hemoragii mortale.

Prescripția aproape a fiecărui medicament cuprinde în ea un risc și în funcție de acesta atitudinea medicului care prescrie medicamente tot mai active a evoluat în ultimul timp de la vechiul și înțeleptul „primum non nocere" la tot mai actualul „risc calculat" (raportul risc-beneficii). Riscurile pe care le implică prescripția unui medicament trebuie cîntărite, confruntate cu beneficiile acestuia și cu starea bolnavului, iar medicamentele noi, insuficient probate trebuie privite cu circumspecție și pe cît posibil evitate, dacă nu apar indispensabile.

Cunoașterea reacțiilor adverse ale medicamentelor, rod al observațiilor clinice și al cercetărilor de farmacovigilență, devine obligatorie pentru fiecare medic și permite bolnavilor să beneficieze de o protecție mereu crescîndă față de reacțiile adverse și de interacțiunile medicamentelor. Efectul terapeutic și efectul nociv se află alături, aproape în fiecare medicament și acest fapt trebuie să fie prezent permanent în mintea medicului. El trebuie să stabilească indicația justă a administrării unui medicament și cunoscîndu-i posibilitățile și reacțiile adverse să-i evalueze riscurile, să fixeze doza exactă, să-i urmărească și să-i controleze activitatea și efectul asupra bolnavului. Numai astfel se va dovedi demn de lauda pe care Homer o închină medicului în cîntul XI din Iliada: „Un om meșter în a vindeca face cît mai mulți oameni".

Cu toate eforturile făcute de autori, lucrarea prezintă desigur lacune și lipsuri pe care le așteptăm a ne fi semnalate de cititori. În așteptarea lor ne permitem să amintim cuvintele învățatului chinez Tai Tung (secolul XIII) din introducerea lucrării sale: „Dacă aș fi vrut ca opera mea să fie perfectă, această carte n-ar fi apărut niciodată".

R. PĂUN

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII (VOL. I, II, III)

Partea generală

1. Metabolismul medicamentelor
2. Interacţiunile medicamentelor
3. Riscul administrării unor medicamente în cursul sarcinii
4. Antibiotice şi chimioterapice
5. Corticoterapie
6. Terapia imunosupresivă
7. Medicaţia tonicardiacă
8. Medicaţia antiaritmică
9. Diureticele
10. Terapia anticoagulantă
11. Aspecte particulare ale utilizării medicaţiei psihotrope în medicina internă
12. Tehnici şi intervenţii medicale

Partea specială

1. Tulburările echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic
2. Bolile alergice
3. Bolile plămînului
4. Bolile aparatului cardio-vascular
5. Bolile rinichiului
6. Sistemul hematopoietic
7. Aparatul digestiv
8. Boli metabolice
9. Bolile reumatice
10. Boli ale sistemului nervos
11. Bolile glandelor endocrine
12. Intoxicaţii acute

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII

Partea generală

1. METABOLISMUL MEDICAMENTELOR — dr. **M. Manuchian** 17

1.1. Absorbţia medicamentelor..... 17
1.1.1. Difuziunea (transportul) medicamentelor prin membranele biologice 18
1.1.2. Biodisponibilitatea 23
1.2. Transportul medicamentelor.... 25
1.3. Biotransformările medicamentelor 29
1.3.1. Reacţii ale fazei I..... 31
1.3.1.1. Biotransformări prin sisteme enzimatice microzomiale 31
1.3.1.2. Biotransformări prin sisteme nemicrozomiale 34
1.3.2. Conjugări sau reacţii ale fazei a II-a 35
1.3.2.1. Conjugarea cu acid glicuronic 35
1.3.2.2. Sulfoconjugarea 36
1.3.2.3. Metilarea..... 37
1.3.2.4. Acetilarea 37
1.3.3. Metabolismul substanţelor in vivo 37
1.3.3.1. Factori care influenţează metabolismul medicamentelor 38
1.4. Eliminarea medicamentelor 41

2. INTERACŢIUNILE MEDICAMENTELOR — prof. dr. doc. **D. Dobrescu** 43

3. RISCUL ADMINISTRĂRII UNOR MEDICAMENTE ÎN CURSUL SARCINII — prof. dr. **E. Manolescu** .. 88

3.1. Chimioterapice şi antibiotice .. 93
3.2. Medicaţia hormonală 94
3.3. Narcotice 96
3.4. Hipnotice şi psihotrope..... 97
3.5. Antidepresive 98
3.6. Analgezice 98
3.7. Antihipertensive 99
3.8. Alte medicaţii 100

4. ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE — prof. dr. doc. **M. Voiculescu** 10

4.1. Aspecte introductive 102
4.1.1. Definiţie şi nomenclatură .. 102
4.1.2. Clasificarea antibioticelor şi chimioterapicelor 102
4.2. Probleme generale ale antibioticelor 104
4.2.1. Mecanismul de acţiune 104
4.2.2. Farmacocinetica antibioticelor (consideraţii practice).. 105
4.2.3. Rezistenţa microbiană la antibiotice 107
4.2.3.1. Implicaţii clinice şi epidemiologice ale rezistenţei microbiene 109
4.2.3.2. Măsuri de prevenire sau reducere a rezistenţei la antibiotice 109
4.2.3.3. Antibiograma (metode şi interpretare) 109
4.3. Reguli de bază în terapia cu antibiotice 112
4.4. Prezentarea principalelor antibiotice şi chimioterapice (în uz).. 115
4.4.1. Beta-lactamine 115
4.4.1.1. Peniciline 115
4.4.1.2. Cefalosporine 120

Scanned with OKEN Scanner

4.4.2. Aminoglicoside 121
4.4.3. Macrolide 122
4.4.4. Peptolide 123
4.4.5. Polipeptide 123
4.4.6. Tetracicline 124
4.4.7. Cloramfenicol 125
4.4.8. Antibiotice cu structuri variate 125
4.4.9. Sulfamide 126
4.4.10. Cotrimoxazol 128
4.4.11. Nitrofurani 128
4.4.12. Acidul nalidixic („negram") 129
4.4.13. Antibiotice şi chimioterapice antituberculoase..... 129
4.4.14. Antibiotice şi chimioterapice antiprotozoare 129
4.4.15. Antifungice 130
4.4.16. Chimioterapice antivirale 130
4.5. Efecte secundare adverse ale antibioticelor şi chimioterapicelor 131
4.6. Probleme speciale în utilizarea antibioticelor 133
4.6.1. Asociaţii de antibiotice.... 133
4.6.2. Antibioticele la gravide.... 135
4.6.3. Antibioticele la prematuri şi sugari 136
4.6.4. Antibioticele în insuficienţa renală 137
4.6.5. Criterii de apreciere a tratamentului antimicrobian..... 138
4.6.6. Cauze de insuccese ale tratamentului antimicrobian 139
4.6.7. Tratamentul local cu antibiotice..... 140
4.6.8. Profilaxia cu antibiotice.... 141

5. CORTICOTERAPIA — prof. dr. doc. V. Ciobanu, dr. I. Urseanu..... 144

5.1. Glucocorticoizii naturali..... 144
5.1.1. Mecanismul de acţiune al glucocorticoizilor 145
5.1.2. Efectele bioclinice ale glucocorticoizilor naturali 146
5.2. Corticosteroizii de sinteză 147
5.2.1. Corticoizii de sinteză cu acţiune retard 149
5.2.2. Tetracosactidul 150
5.2.3. Efectele terapeutice ale corticosteroizilor de sinteză.. 150
5.2.4. Reacţiile adverse ale corticoizilor 152
5.3. Modalităţi de tratament..... 158

6. TERAPIA IMUNOSUPRESIVĂ — prof. dr. doc. N. Ursea..... 163
6.1. Date generale 163
6.2. Bazele patogenice ale terapiei imunosupresive 164
6.3. Mijloace imunosupresive 171
6.3.1. Imunosupresia prin anticorpi specifici 171
6.3.1.1. Administrarea pasivă de anticorpi 171
6.3.1.2. Serul şi globulina antilimfocitară 173
6.3.2. Corticoterapia 175
6.3.3. Drogurile imunosupresive.. 176
6.3.4. Splenectomia 178
6.3.5. Radioterapia 179
6.3.6. Timectomia 180
6.3.7. Drenajul canalului limfatic toracic 181
6.4. Practica imunosupresiei terapeutice 181

7. MEDICAŢIA TONICARDIACĂ — prof. dr. doc. A. Mihail..... 185

7.1. Glucozizii cardiotonici 186
7.1.1. Proprietăţi farmacologice .. 188
7.1.2. Mecanismele de acţiune ale glucozizilor tonicardiaci.... 193
7.1.3. Tratamentul cu tonicardiace 194
7.1.3.1. Supravegherea tratamentului digitalic..... 200
7.1.3.2. Cîteva aspecte particulare privind terapia cu glucozizi tonicardiaci .. 207
7.2. Xantinele 210
7.3. Glucagonul 210
7.4. Aminele simpatomimetice..... 212
7.5. Agenţi sau droguri vasodilatatoare ce scad postsarcina..... 214

8. MEDICAŢIA ANTIARITMICĂ — prof. dr. doc. A. Mihail..... 219

8.1. Date generale privind electrofiziologia celulei cardiace..... 219
8.2. Chinidina 226
8.2.1. Indicaţiile şi contraindicaţiile terapiei cu chinidină..... 229
8.3. Procainamida 231
8.3.1. Indicaţiile şi contraindicaţiile terapiei cu procainamidă.... 233
8.4. Lidocaina (xilocaine, xilina).... 234
8.4.1. Indicaţii terapeutice..... 235
8.5. Difenilhidantoina 236
8.5.1. Indicaţii şi contraindicaţii ale terapiei cu DPH..... 238
8.6. Propranololul (Inderal) 239
8.6.1. Indicaţiile propranololului.. 241
8.6.1.1. Disritmii atriale..... 241

Scanned with OKEN Scanner

8.6.1.2. Disritmii ventriculare.. 242
8.6.1.3. Disritmiile din cursul infarctului miocardic acut 242
8.6.1.4. Disritmii induse de digitală 243
8.6.1.5. Alte situaţii 243
8.7. Tosilatul de bretiliu..... 244
8.8. Dimetilpropranololul 245
8.9. Metil-lidocaina 245
8.10. UM-360 sau o-iodobenzil trimetilamoniu 245
8.11. H-3292 sau Disopyramida(Nerpace, Rythmodan) 246
8.12. Ajmalina 246
8.13. Soldactona sau canrenoatul de potasiu 247
8.14. Amiodarona (cordarone)..... 248
8.15. Verapamil (ipoveratril, isoptin, codilax) 248
8.16. Noi droguri antiaritmice..... 249

9. DIURETICELE — prof. dr. **L. Gherasim** 251

9.1. Bazele fiziologice şi farmacodinamice ale acţiunii diuretice 251
9.1.1. Reabsorbţia sodiului 252
9.1.2. Influenţarea reabsorbţiei sodiului prin diuretice..... 254
9.1.3. Influenţarea echilibrului apei prin diuretice 255
9.2. Studiul clinico-farmacologic al diureticelor 255
9.2.1. Studiul la oameni sănătoşi .. 255
9.2.2. Studiul la bolnavi edematoşi 258
9.3. Principalele diuretice folosite terapeutic 259
9.3.1. Furosemidul şi acidul etacrinic (diuretice cu acţiune intensă) 259
9.3.2. Diureticele mercuriale 263
9.3.3. Diureticele tiazidice şi înrudite 263
9.3.4. Spironolactona, triamterenul şi amiloridul (antagonişti ai aldosteronului) 265
9.3.5. Acetazolamida şi alţi inhibitori de carboanhidrază..... 267
9.3.6. Aminofilina 267
9.4. Reacţii adverse ale medicaţiei diuretice 267
9.5. Principalele indicaţii ale medicaţiei diuretice..... 272
9.5.1. Diureticele în bolile cardiovasculare 273
9.5.2. Tratamentul ascitei şi edemului în ciroza hepatică..... 275
9.5.3. Întrebuinţarea diureticelor în bolile renale..... 276
9.5.4. Diureticele în sarcină..... 278
9.5.5. Diabetul insipid 279
9.5.6. Intoxicaţii medicamentoase .. 279

10. TERAPIA ANTICOAGULANTĂ — prof. dr. doc. **V.V. Mihăilescu**..... 280

10.1. Drogurile anticoagulantele 280
10.1.1. Heparina 280
10.1.2. Derivaţii cumarinici şi inandionici 283
10.2. Dirijarea tratamentului anticoagulant 289

10.3. Tratamentul anticoagulant în practica medicală 291
10.3.1. Infarctul miocardic 291
10.3.2. Tromboza cerebrală 294
10.3.3. Tromboze periferice 295
10.3.4. Tromboflebita şi flebotromboza 296
10.3.5. Tromboembolismul pulmonar 296

11. ASPECTE PARTICULARE ALE UTILIZĂRII MEDICAŢIEI PSIHOTROPE ÎN MEDICINA INTERNĂ— prof. dr. doc. **V. Predescu**..... 298

12. TEHNICI ŞI INTERVENŢII MEDICALE — prof. dr. **VI. Maximilian** 328

12.1. Tehnici şi intervenţii medicale în afecţiunile aparatului pulmonar 328
12.1.1. Oxigenoterapia 328
12.1.2. Protezarea ventilaţiei 331
12.1.3. Puncţia pleurală 335
12.1.4. Aspiraţia pleurală 336
12.1.5. Infiltraţia intercostală 337
12.2. Tehnici şi intervenţii medicale în afecţiunile aparatului cardiovascular 337
12.2.1. Înregistrarea presiunilor în sistemul circulator 337
12.2.1.1. Presiunea venoasă 337
12.2.1.2. Presiunea arterială 338
12.2.2. Cateterizarea venelor 339
12.2.3. Perfuziile intravenoase 340
12.2.4. Puncţia arterială 343
12.2.5. Tehnici pentru ameliorarea activităţii cardiace 343
12.2.5.1. Paracenteza pericardului 343
12.2.5.2. Masajul cardiac 344
12.2.5.3. Puncţia intraventriculară 345
12.2.5.4. Cardioversia electrică.. 346
12.2.5.5. Stimularea artificială a inimii 347
12.2.5.6. Circulaţia asistată..... 348

12.3. Tehnici şi intervenţii terapeutice în afecţiunile tubului digestiv 349
12.3.1. Intubaţia digestivă 349
12.3.2. Stimularea peristaltismului intestinal 350
12.3.2.1. Stimularea mecanică .. 350
12.3.2.2. Stimularea chimică 351
12.3.2.3. Stimularea farmacodinamică 351
12.3.3. Tratamentul sîngerărilor eso-gastrice cu sonda Sengstaken-Blakmoore 352
12.3.4. Tehnica terapiei şocului în pancreatita acută 352
12.3.5. Tehnica reechilibrării în comele hepatice 353
12.3.6. Paracenteza abdominală 354
12.4. Tehnici şi intervenţii medicale în afecţiunile aparatului renal .. 354
12.4.1. Tehnicile de epurare extrarenală 354
12.4.1.1. Hemodializa 355
12.4.1.2. Dializa peritoneală 355
12.4.2. Sondajul vezical 356
12.4.3. Puncţia vezicală suprapubiană 357
12.5. Tehnici şi intervenţii medicale în afecţiunile aparatului locomotor 357
12.5.1. Puncţia intraarticulară şi periarticulară 357
12.6. Tehnici şi intervenţii medicale în bolile sistemului nervos 359
12.6.1. Puncţia spaţiului peridural 359
12.6.2. Puncţia rahidiană 359
12.6.3. Mijloace de imobilizare a bolnavilor agitaţi 483

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA GENERALĂ

Scanned with OKEN Scanner

1. METABOLISMUL MEDICAMENTELOR

Dr. M. MANUCHIAN

Metabolismul medicamentelor poate fi definit în sensul cel mai larg ca soarta biologică a medicamentelor sau xenobioticelor în termenii absorbției, transportului, biotransformărilor și excreției (eliminarea).

1.1. ABSORBȚIA MEDICAMENTELOR

Pentru a înțelege mecanismele prin care substanțele active (medicamentele) sînt absorbite din tubul digestiv, este important de precizat structura fundamentală a membranelor celulare (membranele plasmatice).

Cercetări inițiale (1959) de microscopie electronică au evidențiat o structură constituită din două straturi electrono-dense separate printr-un strat electrono-transparent. Straturile electrono-dense se presupun a fi structurile terminale polare ale stratului bilaminar lipidic cu proteinele asociate. Grosimea acestui strat a fost apreciată la 80—100Å, fiecare strat avînd cca. 30Å.

Cu tot consensul, asupra aparențelor morfologice a modelului trilaminar, unele proprietăți ale acestei bariere nu pot fi explicate prin acest model.

Ca rezultat a fost propus mai recent un așa-numit model al mozaicului, constînd dintr-un strat bilaminar fluid lipidic în care sînt încastrate parțial sau complet proteine globulare.

Din punct de vedere funcțional au fost subliniate unele proprietăți privind membranele plasmatice — o permeabilitate crescută pentru compușii liposolubili și moleculele mici.

De asemenea membranele plasmatice realizează o barieră în jurul căreia sînt dispuse sarcinile electrice ale celulei (cele negative la interior și cele pozitive la exterior). În cadrul acestui sistem, ionul potasiu este introdus în celulă datorită, în egală măsură, gradientului de concentrație și potențialului electric.

În ceea ce privește ionul de clor, acesta este împins în celulă datorită gradientului de concentrație și este extrus, datorită gradientului electric.

Membranele plasmatice participă de asemenea și la transportul activ, împotriva unui gradient de concentrație; acest proces implică un consum de energie, care este furnizată de sistemele ATP macroergice.

Scanned with OKEN Scanner

Un asemenea transport activ este caracteristic proceselor de repolarizare, în cursul cărora ionul de sodiu este evacuat din celulă împotriva unui gradient de concentrație (Na^+ element extracelular) iar ionul potasiu este transferat în celulă (K^+ element intracelular).

S-a evidențiat de asemenea existența unor pori apoși în membranele plasmatice prin care trec moleculele mici hidrofile; acești pori sînt canale apoase la interferența proteină — lipide.

În sfîrșit, moleculele mari, ca de exemplu unele proteine pot trece prin membranele celulare prin pinocitoză.

1.1.1. DIFUZIUNEA (TRANSPORTUL) MEDICAMENTELOR PRIN MEMBRANELE BIOLOGICE

Substanțele (medicamentele) pot trece prin membranele biologice (plasmatice) prin două tipuri de procese: transport pasiv și transport specializat (care implică participarea unor componente membranare).

Transportul pasiv. În acest sistem de transport moleculele de medicamente trec prin membranele biologice fie prin difuziune pasivă, datorită liposolubilității lor, prin dizolvarea în structurile lipidice ale membranelor, fie prin filtrare prin porii apoși, pentru ionii și moleculele mici a căror greutate moleculară nu depășește 200.

Difuziunea pasivă este direct proporțională cu gradientul de concentrație al medicamentului pe cele două fețe ale membranei biologice și în raport cu coeficientul de repartiție lipide — apă.

Pentru compușii ionici difuziunea pasivă este dependentă și de potențialul transmembranar, fiind influențată de starea de ionizare a medicamentului pe cele două fețe ale membranei, în raport de pH-ul mediului.

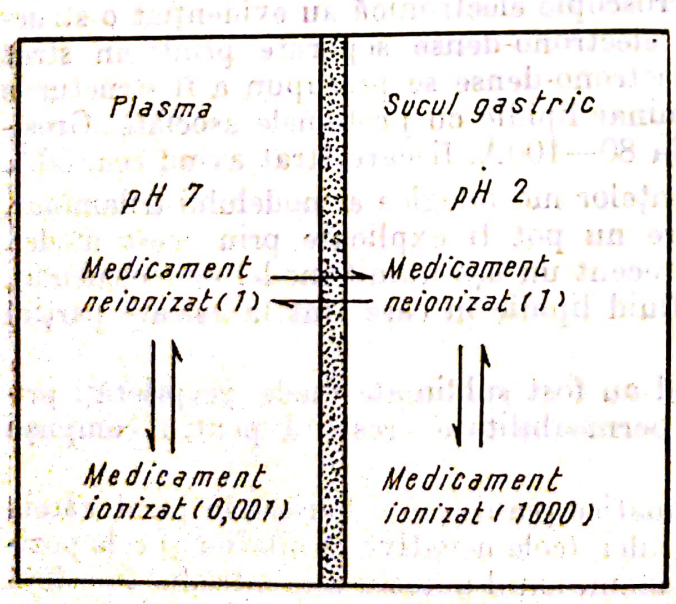


Fig. 1.1 — Distribuția unui medicament, baza slabă între plasmă și sucul gastric.

Filtrarea prin porii canalelor apoase se datorează diferenței de presiune hidrostatică sau osmotică. Filtrarea este un proces caracteristic de transfer a moleculelor mici ionizate sau neionizate, solubile în apă.

Diametrul porilor variază în raport cu structura membranei biologice; astfel endoteliul capilarelor are ⌀ porilor de 40Å; prin pori trec unele molecule de proteine în lichidul extracelular. Alți pori au ⌀ mai mic de aproximativ 4 Å (membrana hematiilor, epiteliului intestinal); acești pori permit filtrarea unor molecule mici ca apă, uree etc.

Întrucît cele mai multe medicamente sînt acizi sau baze slabe, ele se vor găsi în soluție sub formă disociată și nedisociată (fig. 1.1.)

Difuziunea pasivă va fi influențată de gradul de disociere (ionizare).

Scanned with OKEN Scanner

Gradul de disociere la rîndul său depinde de doi factori:
— constanta de disociere sau pKa și
— pH-ul mediului în care medicamentul se găsește.

Cele două valori (pKa și pH) sînt corelate prin ecuația lui Henderson-Hasselbach:

$$pH = pKa + \log \frac{Ci}{Cni} \quad \text{pentru acizi și}$$

$$pH = pKa + \log \frac{Cni}{Ci} \quad \text{pentru baze}$$

respectiv dacă pKa = pH în acest caz în soluție se vor găsi în aceeași proporție 50%, molecule disociate și nedisociate.

Transportul specializat (mediat) este o modalitate de difuziune în care este implicat un sistem transportor (cărăuș). Transporul specializat este realizat prin trei tipuri de transferare a medicamentelor prin membrane și anume: transportul activ, difuziunea facilitată și pinocitoză sau fagocitoză:

— transportul activ este un transfer de molecule prin membranele biologice realizat împotriva unui gradient de concentrație caracterizat prin selectivitate, capacitatea de saturare a sistemului cărăuș și implicarea unui consum de energie. Sistemul cărăuș este constituit prin componentele membranare;

— difuziunea facilitată este un sistem de transfer care implică un cărăuș fiind caracterizat prin selectivitate și saturabilitate, realizat în condițiile unui gradient de concentrație, deci nu este un proces dependent de consum de energie. Este o modalitate de transfer mai rapidă decît simpla difuziune;

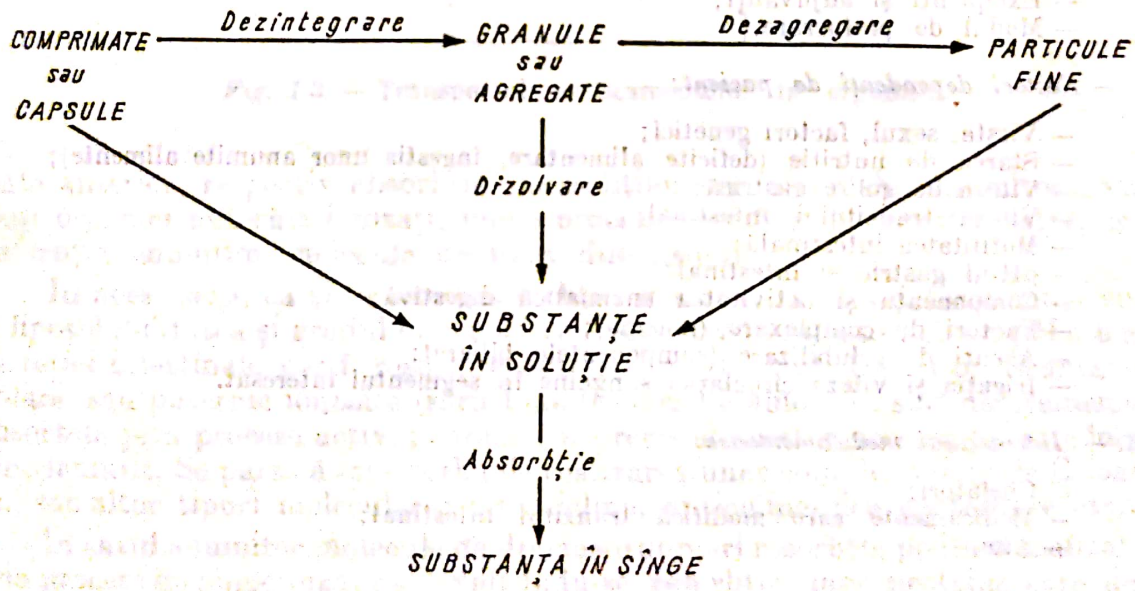


Fig. 1.2. — Disponibilitatea farmaceutică.

— în sistemul de transfer prin pino- sau fagitoză, proteinele sau medicamentele macromoleculare sînt captate (înglobate) ca picături — pinocitoză sau particule — fagocitoză. Picătura sau particula este complet învăluită de o porțiune a membranei celulare fiind inclusă în citoplasma celulară. Procesul pinocitozic poate fi inițiat prin adsorbția medicamentului macromolecular de suprafața membranei celulare (fig. 1.2.).

Scanned with OKEN Scanner

Absorbția gastrică. Absorbția medicamentelor din porțiunea gastrică a tubului digestiv se realizează prin procese de simplă difuziune, fiind dependentă de liposolubilitatea și gradul de disociere al substanței, difuzibilă fiind forma neionizată. În cazul în care medicamentul, așa cum în genere este cazul, este un acid sau bază slabă — deci are un grad redus de ionizare, respectiv un pKa sau logaritmul negativ al constantei de disociere acide în jur de 5, — în aceste condiții disocierea sa va fi într-o măsură însemnată influențată de pH-ul acid al secreției gastrice, acesta fiind un factor determinant în absorbția medicamentului.

Tabelul 1.1

Factori care influențează absorbția gastro-intestinală

a. — *Factori dependenți de substanța activă:*
- Liposolubilitatea și hidrosolubilitatea;
- Coeficientul de repartiție lipide — apă;
- pKa;
- Stabilitatea substanței;
- Greutatea moleculară;
- Polimorfismul;
- Diametrul particulelor.

b. — *Factori dependenți de forma medicamentoasă:*
- Timpul de dezintegrare;
- Viteza de dizolvare;
- Excipienți și adjuvanți;
- Modul de prelucrare.

c. — *Factori dependenți de pacient:*
- Vîrsta, sexul, factori genetici;
- Starea de nutriție (deficite alimentare, ingestia unor anumite alimente);
- Viteza de golire gastrică;
- Viteza tranzitului intestinal;
- Motilitatea intestinală;
- pH-ul gastric și intestinal;
- Componența și activitatea enzimatică digestivă;
- Factori de complexare (mucina);
- Agenți de solubilizare (componentele biliare);
- Irigația și viteza circulației sanguine în segmentul interesat.

d. — *Interacțiuni medicamentoase:*
- Chelatori;
- Medicamente care modifică tranzitul intestinal;
- Alte.

Cunoscînd aceste aspecte, este lesne de înțeles că substanțele cu caracter bazic vor fi puternic disociate în mediul acid al sucului gastric și deci se vor absorbi în mică măsură din stomac, respectiv se vor regăsi în concentrație mai mare în sucul gastric decît în plasmă. Dacă se determină raportul concentrației suc gastric/plasmă, acesta va avea o valoare maximă de 40, cu toate că din deducții teoretice rezultă o valoare mai mare; limitarea este impusă de doi factori corelativi — suprafața de absorbție și vascularizația mucoasei gastrice (fig. 1.3.).

Scanned with OKEN Scanner

În contrast, medicamentele cu caracter acid, au fost regăsite în sucul gastric în concentrații foarte mici, putînd fi dozate doar cele cu caracter slab acid. Cu cît este mai slab caracterul acid al unui medicament, cu atît va fi mai mare raportul concentrațiilor suc gastric/plasmă, — acest raport fiind totuși mai mic decît 1, chiar pentru barbital, medicament cu cel mai slab caracter acid.

Absorbția intestinală. Absorbția intestinală este un proces mai complicat decît absorbția gastrică, fiind implicate și alte mecanisme decît cele menționate anterior, respectiv absorbția electroliților organici slabi, anumitor compuși organici puternic ionizați, unele procese specifice de transfer activ, sau resorbția anumitor molecule de mari dimensiuni.

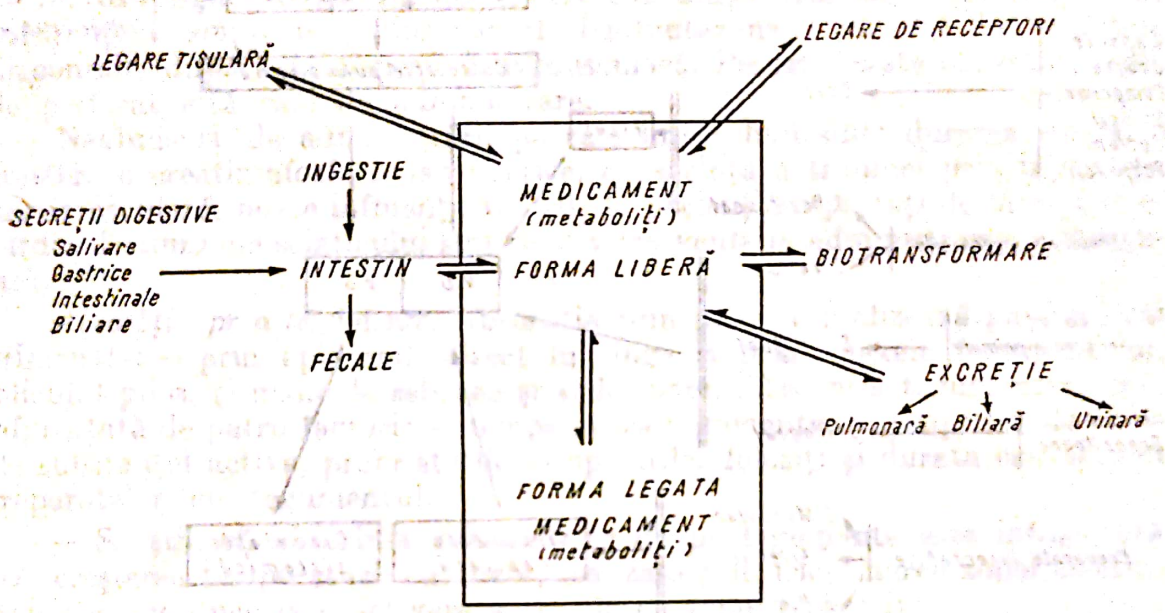


Fig. 1.3. — Transportul medicamentelor în organism.

În acest sens, ca și în cazul absorbției gastrice, factori determinanți vor fi liposolubilitatea și gradul de disociere; respectiv în intestin, cu un pH 5-6 al secreției intestinale vor fi resorbite bazele și acizii slabi. Dar și medicamente polare, sau puternic ionizate (săruri cuaternare de amoniu), sînt de asemenea absorbite prin procese active; caracterul precis al acestor procese nu este încă bine lămurit. Se pare că este vorba de realizarea unor complexe (ioni de Ca sau Zn, sau altor tipuri moleculare: tetracicline, anticolinergice cuaternare etc.).

În cazul anumitor molecule de dimensiuni mari resorbția poate fi realizată prin procese de pinocitoză, așa explicîndu-se resorbția unor proteine care declanșează reacții alergice sau unor toxine (toxina botulinică).

În sfîrșit, alte medicamente necesită pentru absorbția lor ca și principiile alimentare apropiate structural un consum de energie, în cadrul unui proces de transport activ, care se realizează în cazul aminoacizilor, monozaharidelor, derivați pirimidinici. Asemenea medicamente sînt unii derivați de serină sau treonină din grupa betachloretilaminelor anticanceroase, derivați 5-brom sau 5-fluor-uracil, unii derivați de penicilină sau produși de metabolism ai indometacinei (glucuronidul indometacinei).

Scanned with OKEN Scanner

Absorbția rectală. Medicamentele sînt administrate pe cale rectală în cazul în care pacientul este inconștient sau are vărsături incoercibile, sau medicamentul este biotransformat în ficat în proporție însemnată într-un metabolit inactiv sau puțin activ terapeutic.

Pentru unele medicamente — acidul acetilsalicilic, fenilbutazonă — s-a evidențiat o bună absorbție rectală, sub formă de supozitoare sau sub formă

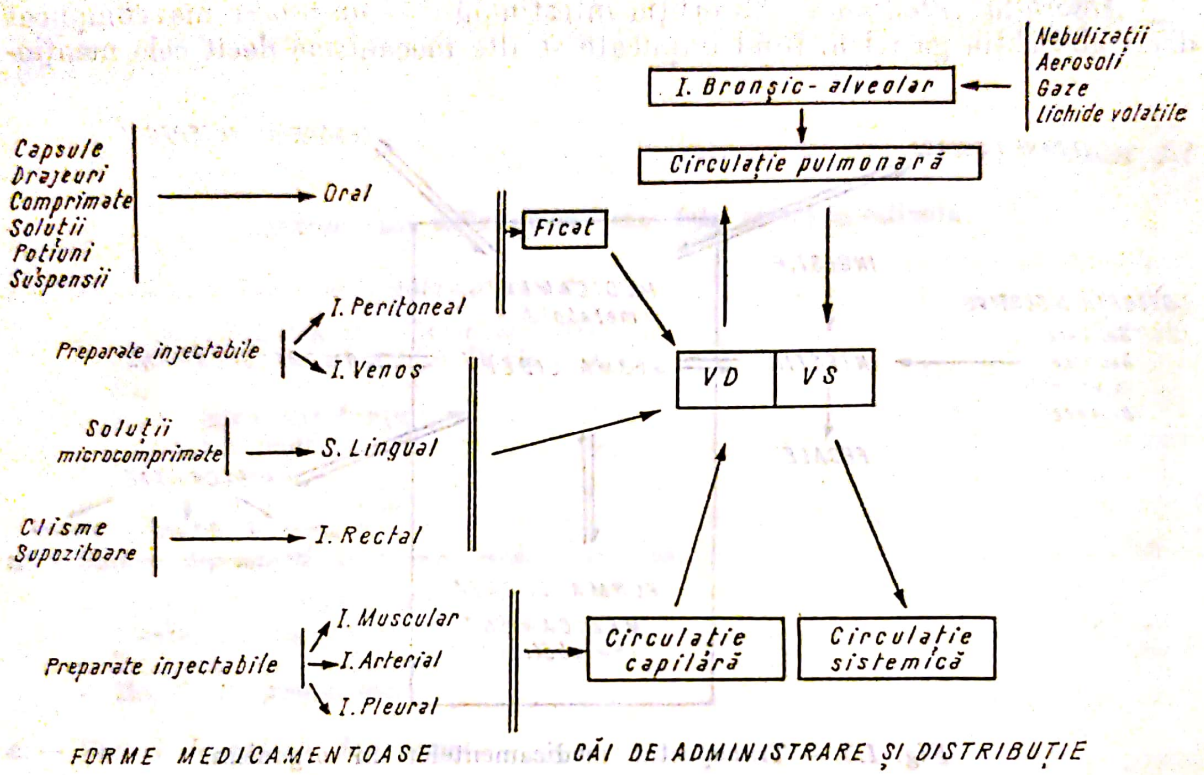


Fig. 1.4. — Forme medicamentoase, căi de administrare și distribuție.

de clisme medicamentoase pentru unii corticosteroizi. Cu toate acestea absorbția rectală este incompletă, sau poate produce leziuni ale mucoasei.

Absorbția parenterală. Principalele căi de administrare pe cale injectabilă sînt: calea intravenoasă, intramusculară și subcutană. În aceste condiții absorbția substanțelor lipofile de la locul de administrare se realizează prin simplă difuziune prin membranele capilarelor sanguine în cazul absorbției i.m. și s.c. Absorbția i. musculară și s. cutanată este influențată de diferiți factori, ca și în cazul absorbției digestive. Un factor determinant este coeficientul de repartiție apă-lipide.

Substanțele hidrosolubile pot difuza din spațiul extracelular prin porii membranelor capilare, acești pori reprezentînd 0,1% din suprafața membranei capilare.

Dar chiar și pentru substanțele liposolubile un oarecare grad de hidrofilie este necesar, pentru a fi menținute în soluție pînă la absorbția lor, pentru a nu precipita la locul de injectare.

— Un alt factor important care poate influența absorbția este concentrația. Astfel, atropina se absoarbe mai repede după administrare i.m. cînd se găsește într-un volum mai mic și în concentrație mai mare, în timp ce lidocaina nu.

Scanned with OKEN Scanner

Un al treilea factor esențial care influențează viteza de absorbție a medicamentelor este suprafața totală de absorbție cu care vine în contact soluția injectată.

Viteza de absorbție crește cînd soluția este distribuită pe o mare suprafață a țesutului muscular sau subcutanat. Invers, cînd soluția rămîne la o suprafață restrînsă absorbția va fi relativ încetinită (situația formelor de depozit).

Cele mai multe substanțe administrate injectabil, trebuie să fie transportate la locul de acțiune pe calea circulației sistemice, înainte de a produce efectul farmacologic. Viteza cu care ajung în circulația sistemică este influențată de fluxul sanguin al țesuturilor în care substanța este administrată. Multe substanțe — ampicilina, diazepamul, fenilbutazona — nu sînt în totalitate disponibile după administrare intramusculară. Pentru aceste substanțe este de preferat altă cale de administrare.

Neajunsuri ale administrării pe cale injectabilă sînt: durerea locală, o creștere a creatininfosfochinazei serice, consecință a traumei prin injectarea intramusculară, poate influența valorile la pacienți suspectați de infarct miocardic. Leziuni ale sciaticului sînt relativ frecvente la administrarea i. musculară.

Absorbția prin tegumente. Absorbția prin piele se realizează pe două căi principale: — prin epidermă direct în sînge și prin anexele tegumentului, foliculul pilos, și glandele sebacee și sudoripare. Absorbția tegumentară este influențată de patru factori: — temperatura tegumentului, proprietățile fizice ale substanței active, proprietățile excipienților folosiți și durata contactului preparatelor cu tegumentul.

— Se știe că absorbția substanțelor de pe tegumente este influențată prin creșterea temperaturii cutanate, realizată prin fricționarea zonei de contact, ceea ce duce la o activare a circulației zonei respective.

— Substanțele liposolubile se absorb în raport cu liposolubilitatea lor. Corticoizii, esterii acidului salicilic, anestezicele locale ca baze terțiare și altele.

— Excipienții în care este dispersată substanța activă, pot influența absorbția prin realizarea unui contact intim cu structurile tisulare prin care se resoarbe medicamentul. Astfel, vehicolele cu structură de grăsimi animale sau vegetale, Dimetil-sulfoxidul (DMSO) favorizează absorbția medicamentelor prin tegument.

Alți excipienți care formează complexe cu medicamentele împiedică absorbția acestora de la locul de administrare.

— Se cunoaște, studiindu-se condițiile de absorbție prin prelungirea contactului cu tegumentul, că absorbția este cu atît mai completă cu cît contactul este mai prelungit.

1.1.2. BIODISPONIBILITATEA

Pornind de la considerente demonstrate experimental, că două medicamente echivalente chimic (cu proprietăți fizico-chimice identice) nu realizează același efect terapeutic, neavînd o concentrație sanguină similară, a fost enunțat conceptul de biodisponibilitate.

Această noțiune se referă la realizarea unei forme medicamentoase care să asigure o bună absorbție de la locul de administrare și ca o consecință, nivele sanguine —care să asigure un efect terapeutic prompt.

Scanned with OKEN Scanner

Biodisponibilitatea este definită ca proporția din cantitatea de medicament conținută într-o formă medicamentoasă, care ajunge în circulația sistemică și viteza acestei difuziuni.

Din definiție rezultă că biodisponibilitatea este un proces de ordinul întîi, — respectiv se caracterizează prin faptul că viteza unui asemenea proces depinde de concentrație și variază cu concentrația.

Prin definiție, biodisponibilitatea unui medicament administrat pe cale intravenoasă este totală și imediată.

Asemenea procese sînt exprimate matematic prin ecuații exponențiale și prezintă mai multe proprietăți.

Una din acestea, care caracterizează în același timp medicamentul (substanța activă) și organismul (integritatea organismului) este timpul de înjumătățire, t. de semicreză sau semiviață ($T_{1/2}$ sau T_{50}).

Timpul de semiviață se definește ca intervalul necesar pentru ca o concentrație de o valoare oarecare să scadă la jumătatea acestei valori. Timpul de semiviață este constant și este independent de concentrație. Se numește semiviață plasmatică, semiviața biologică sau de eliminare, intervalul de timp care corespunde eliminării medicamentului conținut în compartimentul central (plasmă).

$$T_{1/2} = \frac{0{,}693}{k_E}$$

Timpul de semiviață poate fi determinat direct pe un grafic log. concentrație — timp.

Din relația prezentată mai sus, rezultă că timpul de semiviață este invers proporțional cu constanta vitezei de eliminare (K_E) care reprezintă proporționalitatea existentă la un anumit moment între concentrație și viteza scăderii concentrației.

Biodisponibilitatea unui medicament poate fi influențată între alți factori, de așa-numitul efect de prim pasaj intestinal sau hepatic, respectiv modificările care survin în timpul trecerii medicamentului prin intestin (efectul enzimelor intestinale sau ale florei bacteriene saprofite) sau prin ficat (efectul biotransformărilor hepatice).

Valoarea acestor modificări este determinată în practică prin studiul suprafețelor (ariilor) de sub curbă (AUC) — area under curve — la administrarea i. venoasă și orală a medicamentelor.

Cunoașterea acestor aspecte ușurează înțelegerea neconcordanțelor observate în cursul terapiei cu anumite produse, în raport cu forma sau calea de administrare și posibilitatea aprecierii acestor variații, modificînd corespunzător doza administrată, forma medicamentoasă, dimensiunile particulelor sau forma fizică a medicamentului (tabelul 1.II).

Tabelul 1.II

Factori care influențează biodisponibilitatea unui medicament

1. — *Factori care țin de medicament:*

— Proprietățile fizico-chimice ale substanței active (pKa, gr. moleculară, lipo- și hidro-solubilitatea, polimorfismul, ø particulelor);
— Forma de condiționare: comprimate, capsule, suspensie soluție.

Scanned with OKEN Scanner

2. — *Factori care țin de pacient:*

— pH-ul diferitelor etaje ale tubului digestiv;
— viteza tranzitului gastric și intestinal;
— suprafața de absorbție gastrică sau intestinală;
— irigația și viteza circulației sangiune regionale;
— influența florei intestinale și enzimelor din tubul digestiv.

3. — *Factori care țin de interacțiunea altor componente din tubul digestiv:*

— interacțiuni medicament — aliment;
— interacțiuni medicamentoase.

1.2. TRANSPORTUL MEDICAMENTELOR

Medicamentele, alte xenobiotice și componentele endogene sînt transportate în sînge, dizolvate în plasmă, sub formă liberă, sau legate de proteinele plasmatice sau elementele figurate sanguine.

Potențial, interacțiunea medicamentului cu proteinele plasmatice poate limita disponibilitatea sa pentru structurile receptoare, pentru procesele metabolice, sau sistemele excretoare.

Aceste legături sînt reversibile și nespecifice în majoritatea situațiilor. Experimental s-a demonstrat că prin procedee de separare ca dializa și ultrafiltrarea, cantități apreciabile de medicamente pot fi disociate de proteine; cu toate acestea nu se poate afirma cu certitudine că medicamentele nu realizează și legături covalente cu proteinele plasmatice.

Asemenea tipuri de legături ar putea explica modificarea caracteristicelor altor medicamente sau substanțe endogene (ac. grași liberi) ceea ce ar putea induce constituirea unor molecule antigenice și consecutiv să producă reacții de hipersensibilitate.

În aprecierea interacțiunilor medicament-proteine, trebuie avute în vedere atît afinitatea legăturii exprimată prin constanta de asociere Ka cît și numărul structurilor receptoare.

Reacțiile complet reversibile pot fi exprimate matematic prin ecuația:

$$M + P \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} MP$$

Aceasta este o situație simplificată; în realitate există numeroase momente ale procesului de asociere-disociere medicament-proteină.

Proteinele plasmatice au proprietatea de a lega un număr considerabil de ioni și molecule mici.

La echilibru reacția se poate scrie:

$$\frac{[M][P]}{[MP]} = \frac{k_2}{k_1} = K$$

în care: M este concentrația reală a formei libere a medicamentului, P este concentrația molară a proteinelor plasmatice, MP concentrația molară a complexului medicament-proteină, iar K este constanta de echilibru sau disociere. Reciproca K este k respectiv constanta de asociere, exprimînd afinitatea medicamentului pentru proteină.

Proteinele plasmatice reprezintă principala structură de legare a medicamentelor, ca și a unui însemnat număr de ioni și molecule endogene.

Dintre proteinele plasmatice, componenta de bază o constituie albuminele, reprezentînd 50% din cantitatea totală proteică. Se apreciază că funcția majoră a albuminelor o constituie transportul moleculelor endogene.

Întrucît atît medicamentele cît și moleculele endogene legate de proteine sînt considerate biologic inactive, legarea de proteine poate fi privită atît ca mijloc de blocare a activității biologice potențiale a unei mari proporții de substanțe cît și ca depozit pentru aceste produse.

Albuminele sanguine care constituie 30—40% din albuminele totale ale organismului uman, sînt implicate în schimburi active cu celelalte fluide ale organismului.

Din masa circulantă a albuminelor intravasculare, 10% și chiar mai mult trec în lichidul interstițial, de unde pe calea limfatică revin în lichidul intravascular.

Timpul de semiviață al albuminelor în organism este de 10—24 zile; iar 13 g de albumină, în medie, se sintetizează și se catabolizează pe zi, în organismul normal. Ficatul este singurul organ implicat în sinteza albuminelor, în timp ce catabolizarea lor se realizează în diferite organe (ficat, rinichi, tub digestiv).

Albuminele plasmatice sînt scăzute în copilărie, în cursul sarcinei și în cursul senescenței; sau în cursul unor afecțiuni ca sindromul nefrotic, hepatite, ciroză, neoplazii, afecțiuni gastrointestinale, malnutriție, hipotiroidism etc. În afara acestora, stări de stress, leziuni, intoxicația alcolică, cu CCL_4 sau hipertermia pot produce o reducere a sintezei de albumine.

În afară de reducerea concentrației proteinelor serice și alți factori pot reduce proporția de medicament legat de proteine, ca de pildă o creștere în produse endogene circulante (bilirubina, ac. grași liberi), prezența concomitentă a altor medicamente sau modificări ale structurilor proteice.

Se știe că icterul, sau dietele hiperlipidice, scad capacitatea de legare de albumine, a sulfamidelor și salicilaților.

Pacienții cu insuficiență renală au o capacitate redusă de legare a ac. acetilsalicilic, fenilbutazonei, difenilhidantoinei, sulfadiazinei, tiopentalului etc.

Globulinele și lipoproteinele constituie de asemenea un grup important de proteine cu capacitate de legare a medicamentelor.

Astfel numeroase alfa- și beta globuline au o mare afinitate, dar o relativ scăzută capacitate (capacitanță) de legare a unor produse endogene sau derivați sintetici.

Globulinele care leagă specific ionii metalici, ca transferina și ceruloplasmina interacționează cu fierul și respectiv cuprul și sînt esențiale pentru transportul sanguin al acestor cationi.

Tot grupei globulinelor aparțin și proteinele de care se leagă produsele endogene sau medicamentele din grupa corticoizilor, testosteronului, estradiolului, progesteronului, vit. B_{12}, vit. A și tiroxinei.

Gama-globulinele nu sînt implicate în general în transportul medicamentelor, cu excepția situațiilor cînd constituie anticorpi pentru unele medicamente, sau substanțe endogene, de exemplu anticorpi pentru insulină, sau gonadotrofine. În aceste cazuri ele reduc activitatea terapeutică a medicamentelor, prin asemenea tipuri de legături.

Scanned with OKEN Scanner

Este de subliniat că albuminele nu sînt numai structuri care leagă preferențial bilirubina, dar și prostaglandinele endogene sînt de asemenea legate de albuminele plasmatice.

Cînd capacitatea de legare a albuminelor plasmatice este saturată pentru o anumită substanță, alte tipuri de proteine pot lega substanța liberă (exemplu metadona, derivații de sulfoniluree etc.).

În ceea ce privește legătura cu elementele figurate ale sîngelui, se știe că unele medicamente ca promazina, clorpromazina, cortizonii, salicilații, fenobarbitalul, sulfamidele, pentazocina și altele se leagă de eritrocite.

Se știe de asemenea că și difenilhidantoina se leagă de eritrocite dar acest tip de legătură are o importanță mult mai mică pentru activitatea terapeutică, decît cea cu proteinele plasmatice.

Legătura cu eritrocitele, a permis postularea că aceasta ar constitui un sistem de transport al fenotiazinelor pentru bariera hematoencefalică.

În general se cunosc puține date în legătură cu cuplarea medicamentelor cu trombocitele și leucocitele.

Se știe că trombocitele pot capta unele monoamine (5-hidroxitriptamina); această captare poate fi inhibată de fenotiazine și antidepresivele triciclice (imipramina, amitriptilina).

S-au pus în evidență diferențe interspecifice în capacitatea de legare a unor medicamente de proteinele serice ale diferitelor specii de animale și om.

Astfel betametazona și dexametazona se leagă în măsură mai mare de proteinele plasmatice ale șobolanului decît ale calului sau bovideelor.

În schimb legătura pentru salicilați este identică pentru maimuță, iepure, cobai, cu cea a proteinelor umane.

Un alt aspect îl reprezintă diferențele nu numai în ceea ce privește afinitatea, dar și locusul unde se realizează această cuplare.

În ceea ce privește natura legăturii, un medicament se poate lega de proteinele serice prin legături covalente, ionice, sarcini de transfer, van der Waals sau de hidrogen. Probabil că mai multe tipuri de legătură sînt implicate în aceste conexiuni medicament-proteină.

Tabelul 1.III

Legături implicate în conexiunea medicament — proteină

Tip de legătură	Energia legăturii (kJ/mol.$^{-1}$)	Principalii aminoacizi implicați
Covalentă	210—460	Serină, tirozină, cisteină, lizină, arginină
Ionică	pînă la 210	pt. cationi: ac. aspartic, ac. glutamic, pt. anioni: lizină, arginină, histidină
Hidrogen	8—21	Donori electroni: ac. aspartic, ac. glutamic, serina, tirozina și triptofan; acceptori de electroni: heterociclic cu azot, lizină, arginină, tirozină
Hidrofobice prin —CH—CH—	2,9—3,6	Toți acizii alifatici
van der Waals	2,1—4,2	Toți acizii

S-a evidențiat că fenotiazinele sînt legate de structurile hidrophobe, iar imipramina și derivații de tioxanten de cele hidrofilice ale proteinelor serice. Alte cercetări au relevat că modificări conformaționale sînt realizate în structurile proteinelor serice pentru a facilita legătura cu un anumit medicament. Existența acestei heterogenități explică marea capacitatea de legare a albuminelor.

De altă parte și particularitățile structurale ale medicamentelor pot explica natura legăturii și afinitatea pentru albuminele plasmatice.

Astfel grupe funcționale ca ciclu aromatic, grupări metilenice, atomii de halogen care realizează o creștere a hidrofobicității fac să crească tendința de formare a micelelor compușilor liposolubili.

Substituenții care produc o creștere a gradului de disociere electrolitică a medicamentelor ionizabile, cresc capacitatea de legare de proteinele plasmatice, în timp ce adiția de grupări $-NH_2$ sau heterocicli cu azot, reduc această capacitate.

Substituții prin grupări polare cresc capacitatea de legare de proteinele plasmatice a diferitelor medicamente. Aceste aspecte sînt observate de regulă, dar nu pot fi invocate în toate cazurile, numeroase excepții fiind menționate în studiile publicate în acest domeniu.

Legarea medicamentelor de proteinele plasmatice au implicații importante în diferitele aspecte ale cineticii și a activității farmacologice ale diferitelor substanțe.

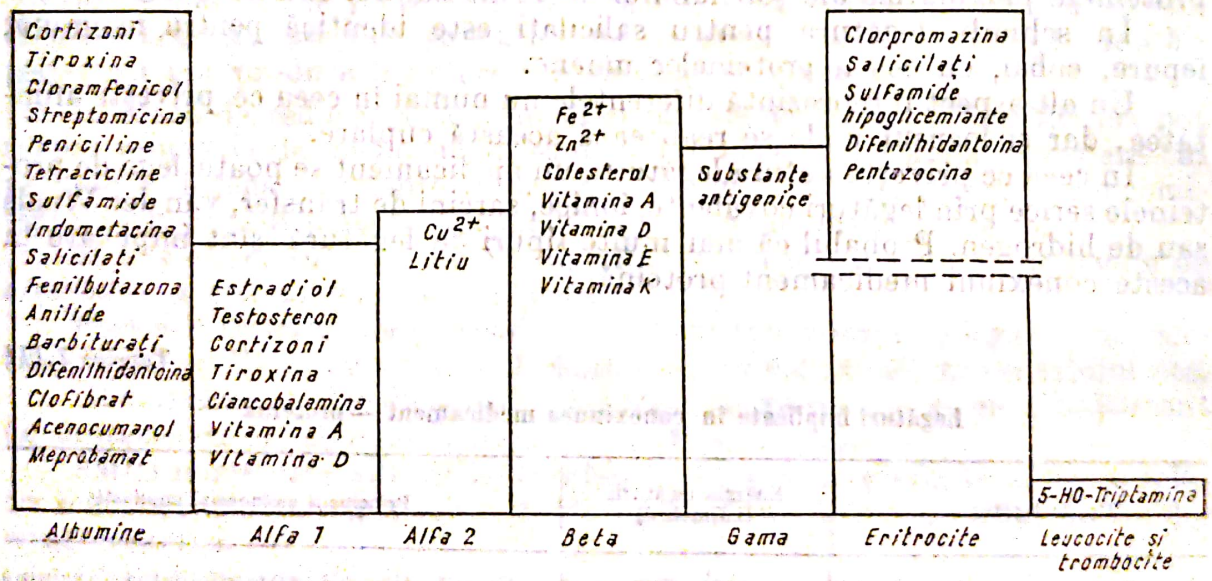


Fig. 1.5. — Tipurile de proteine plasmatice și substanțele care se leagă de ele.

În ceea ce privește absorbția, legarea de proteinele plasmatice crește absorbția intestinală, realizînd un gradient de concentrație favorabil acestui proces. Acest aspect poate avea rezultate pozitive pentru substanțe cu hidrosolubilitate redusă — ca dicumarolul sau unii derivați barbiturici.

Legarea de proteinele plasmatice poate avea implicații și în ceea ce privește distribuția medicamentelor în organism. Este foarte controversată ideea, argumentată de unele date experimentale, că unele medicamente polare

Scanned with OKEN Scanner

sînt distribuite la locul de acțiune prin procese de pinocitoză în condițiile complexului medicament-proteină, nefiind capabile să treacă prin membranele celulare sub formă liberă.

Și procesele de biotransformare sînt dependente de legătura medicament-proteină, în sensul că în unele cazuri această legătură poate să accelereze biotransformările prin favorizarea procesului de pinocitoză, în alte cazuri legătura de proteinele plasmatice poate fi o cauză a diminuării vitezei de biotransformare a medicamentelor. Se știe că reticulul endoplasmic neted este sediul sintezei albuminelor serice, și de asemenea aici are loc procesul de biotransformare a medicamentelor prin enzimele oxidative cu funcții mixte; metaboliții toxici rezultați nu produc leziuni la nivelul hepatocitului, deoarece sînt imediat legați de albuminele sintetizate și inactivați.

În sfîrșit și procesul de eliminare a medicamentelor este corelat cu legarea de proteinele plasmatice, deoarece s-a evidențiat că stimularea eliminării uraților este datorată deplasării acestora de pe situsurile de legătură cu proteinele plasmatice de către acidul acetilsalicilic sau fenilbutazona.

1.3. BIOTRANSFORMĂRILE MEDICAMENTELOR

Medicamentul, ca orice alt produs chimic, suferă în organismul animal în general un proces de biotransformare (metabolizare). Această biotransformare conduce la o creștere a polarității și solubilității în apă, ceea ce are ca urmare o eliminare mai rapidă a produsului. De obicei biotransformările sînt însoțite de diminuări ale activității farmacologice.

Cunoașterea biotransformărilor la care un medicament este supus în organism oferă informații asupra mecanismelor de acțiune, justifică unele asocieri medicamentoase, fundamentează științific indicațiile terapeutice, va permite precizarea ritmului de administrare etc.

În raport cu soarta lor în organism, substanțele pot fi grupate în 3 categorii:

— substanțe care suferă biotransformări catalizate de enzime;
— substanțe care sînt eliminate fără a fi modificate;
— substanțe care sînt supuse unor procese chimice spontane de transformare în raport cu condițiile fiziologice caracteristice organismului (ex. pH), sau cu produsele fiziologice din organism, cu care pot reacționa.

Transformările medicamentelor în organism se realizează prin două tipuri de reacții sau, mai corect, ca și în cazul produselor nutritive au loc în două faze, respectiv *biotransformări* (oxidare, reducere, hidroliză — denumite reacții ale fazei I) și *reacții de sinteză* (conjugări, reacții ale fazei II).

Tabelul 1.IV

Căile generale ale biotransformărilor și localizarea sistemelor enzimatice

Faza I (biotransformări)	Localizarea enzimelor
oxidări	
hidoxilare	microzomi
formare de oxizi	microzomi
dealchilare	microzomi
oxidarea alcoolică	citoplasmă-microzomi
oxidare aldehidică	citoplasmă-microzomi
dezaminare	citoplasmă

Scanned with OKEN Scanner

reduceri

reducerea aldehidelor	microzomi-citoplasmă
reducerea nitroderivaților	microzomi-citoplasmă
reducerea azoderivaților	microzomi-citoplasmă

hidrolize

hidroliza esterilor și aminelor	microzomi-citoplasmă

Faza II (conjugări)

glicuronoconjugare	microzomi
acetilare	citoplasmă
metilare	citoplasmă
sulfoconjugare	citoplasmă

Reacțiile care se produc în prima fază constau în introducerea unei grupări funcționale sau producerea unei transformări care are drept urmare o creștere a polarității moleculei; acestea au funcția de centru activ pentru a doua fază a reacției metabolice, respectiv conjugarea.

Ca urmare a primei faze a biotransformărilor poate rezulta:
— inactivarea produsului;
— transformarea dintr-un produs inițial inactiv într-unul activ;
— transformarea unui produs activ, în alt produs activ.

A doua fază a biotransformărilor constă în reacțiile de sinteză, avînd drept urmare inactivarea produsului activ sau a metaboliților săi, prin conjugare cu grupări sau molecule endogene (acid glicuronic, sulfat, acetil, metil etc.) și realizarea unui produs mai puțin liposolubil, ușor excretabil pe cale renală.

Totalitatea biotransformărilor poate fi schematizată în modul următor:

Substanța → Faza I (activare sau inactivare) → Produși de oxidare, reducere și/sau hidroliză → Faza a II-a (inactivare) → Produși de biosinteză sau conjugare

Cele mai multe medicamente sînt metabolizate pînă în cele din urmă prin ambele faze.

În cursul proceselor din prima fază, în mod obișnuit, medicamentul este cuplat cu grupări ca —OH, —COOH, —NH_2.

În ambele faze crește considerabil polaritatea (respectiv introducerea de grupări polare, care favorizează solubilizarea produsului prin modificarea configurației electrice). Produsele rezultate din a doua fază de procese metabolice sînt în general acizi și uneori baze puternice, care se excretă rapid.

Cu toate că principalele transformări au loc în organism după absorbția substanțelor din tubul digestiv, trebuie să subliniem faptul că o serie de substanțe sînt transformate și în tubul digestiv, în cursul circulației lor enterohepatice. Astfel carbenoxolona este excretată în întregime prin bilă, fapt care a condus la ipoteza greșită că substanța nu se absoarbe în organism. Digitoxina, Stilbestrolul și Cloramfenicolul sînt eliminați prin bilă ca glicuronoderivați. În intestin, flora microbiană scindează produșii de conjugare, care apoi pot fi din nou absorbiți.

Scanned with OKEN Scanner

1.3.1. REACȚII ALE FAZEI I

1.3.1.1. BIOTRANSFORMĂRI PRIN SISTEME ENZIMATICE MICROZOMIALE

Reticulul endoplasmic celular, hepatic și al altor țesuturi este un complex lipoproteic reticular, de aspect tubular, dispus în toată citoplasma. Din punct de vedere morfologic se disting două tipuri: reticulul endoplasmic rugos, pe a cărui suprafață sînt dispuși ribozomii, sediul sintezelor proteice și reticulul endoplasmic neted, lipsit de ribozomi. Cînd se omogenizează țesuturile, celulele sînt distruse, iar reticulul endoplasmic este sfărîmat în fragmente denumite „microzomi".

Centrifugarea la viteze mari sedimentează fragmentele celulare, nucleii și mitocondriile, iar la viteze mai mari sedimentează microzomii, lăsînd ca supernatant fracțiunea solubilă.

Între enzimele legate de reticulul endoplasmic există un grup cunoscut de enzime care intervin în procesul de biotransformare a medicamentelor:

— oxidazele cu funcție mixtă — care catalizează diferitele tipuri de oxidări ale medicamentelor, alimentelor, steroizilor și peroxidările lipidelor;

— reductazele — care catalizează reducerea grupărilor nitro și azo, ca și dehalogenarea reductivă;

— esterazele — care catalizează hidroliza esterilor.

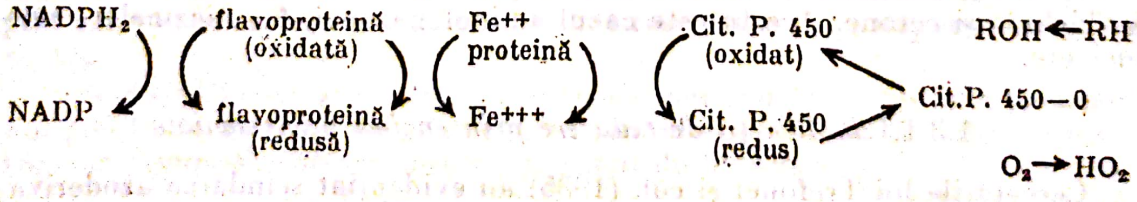
Nivelele de activitate cele mai înalte pentru acest tip de enzime, se găsesc în reticulul endoplasmic neted.

Solubilizarea enzimelor microzomiale s-a izbit de dificultăți deosebite, ceea ce a dus la concluzia că aceste enzime sînt intim legate de membranele lipoproteice ale reticulului endoplasmic.

1.3.1.1.1. *Oxidarea microzomială a medicamentelor*

Reacțiile oxidative mediate de microzomi au fost studiate pe larg de Gillette (1963—1966) care arată că sistemele oxidative conțin în final cel puțin 2 biocatalizatori $NADPH_2$ — o flavoproteină oxidantă cunoscută ca $NADPH_2$-citocrom C-reductaza și o hematoproteină care leagă CO_2 numită citocrom P-450.

Reacții de hidroxilare. Sistemul de transport electronic implicat în hidroxilarea microzomială a fost formulat astfel:



Aceasta sugerează că diferitele tipuri de hidroxilare microzomială au ca enzimă Citocromul P-450, considerat transferaza oxigenului terminal, cu care interacționează toate substanțele (medicamente, pesticide, alimente, lipide etc.) pentru a realiza hidroxilarea.

— *Hidroxilarea aromatică.* Hidroxilarea nucleelor aromatice pentru a forma fenoli, comună pentru comapușii aromatici monociclici se realizează pe două căi: pe calea formării unui radical liber sau a unui epoxid, urmate de for-

Scanned with OKEN Scanner

marea de fenol, sau în cazul compușilor policiclici, în prima etapă se realizează un epoxid, care reacționează cu apa și glutationul, sau suferă un proces de reducere, cu formare de polifenoli. Exemple de hidroxilare aromatică sînt numeroase în domeniul medicamentului. Pe această cale acidul salicilic trece în acid gentisic, fenacetina în 2-hidroxifenacetină, clorpromazina în 7-hidroxiclorpromazină etc.

— *Hidroxilarea aciclică (alchilică):* Lanțul lateral al barbituricelor este hidroxilat de enzimele microzomiale la alcoolii corespunzători. Hidroxilarea se poate realiza în orice poziție a lanțului alchilic, dar obișnuit se întîlnește la carbonul ultim și penultim; astfel barbitalul trece în ac. 5-etil-5-beta-hidroxietilbarbituric.

— *Hidroxilarea aliciclică (cicluri nearomatice):* Hexobarbitalul (ciclohexenal) este transformat prin enzimele microzomiale hepatice în 3′-hidroxihexobarbital.

— *N-hidroxilarea:* Aminele aromatice suferă o hidroxilare a grupării amină, pentru a forma compuși hidroxil-aminici. Un exemplu îl constituie sulfamidele care dau ca urmare a acestui proces derivații de hidroxilamină toxici.

Sistemele enzimatice, implicate în procesele de N-hidroxilare, fac parte din fracțiunea microzomială a ficatului, fiind dependente de $NADPH_2$ și O_2, dar nu este sigur că este implicat și citocromul P-450.

— *N-oxidarea.* Aminele terțiare și secundare sînt biotransformate în N-oxizii corespunzători, care pot fi intermediari în procesul de N-dealchilare. Astfel fenotiazinele prin demetilare pot realiza substanțe cu proprietăți antidepresive asemănătoare cu imipramina.

S-oxidarea. Atomul de S heterociclic (din nucleul fenotiazinelor) suferă o oxidare în trepte cu consecințe terapeutice.

Substituirea S-O. Această reacție are o mare importanță în activitatea unor insecticide (organofosforice) sau rodenticide (derivați de monoariltiouree); conversia are ca efect marcata creștere a toxicității.

Dealchilarea. O mare varietate de compuși sînt dealchilați prin sisteme enzimatice localizate în fracțiunea microzomială hepatică și în mai mică măsură în rinichi, plămîni și alte organe. Astfel diazepamul trece în oxazepam, sau fenacetina în paracetamol, metaboliți activi și mai puțin toxici ai produselor primare.

În cazul aminelor secundare sau terțiare, acestea sînt biotransformate în aldehide și cetone. Acesta este cazul aminofenazonei, fenotiazinelor, morfinei etc.

1.3.1.1.2. *Reacții de reducere prin enzime microzomiale*

Cercetările lui Trefouël și col. (1935) au evidențiat scindarea azoderivatului Prontosil, subliniind că sulfamida este partea activă a moleculei, ceea ce a avut ca urmare realizarea a peste 3 000 de compuși cu activitate sulfamidică superioară. Ca urmare a biotransformărilor caracterizate prin reacții de reducere, se pot realiza și compuși mai toxici. Este astăzi unanim acceptat că methemoglobina indusă de unii nitroderivați aromatici sau amine aromatice, este datorată fenilhidroxi- sau nitrosoderivaților rezultați din reducerea nitroderivaților sau N-hidroxilării aminelor rezultate. Se admite că hepa-

Scanned with OKEN Scanner

toamele produse de diferiți azoderivați coloranți pentru alimente (galbenul de unt etc.) au ca agent cauzal metaboliții N-hidroxilați.

Abstracție făcînd de importanța procesului, natura acestui proces este controversată, deoarece unii derivați azo și nitro- pot fi reduși pe căi neenzimatice, sub acțiunea unor substanțe reducătoare biologice, ca $NADPH_2$, $NADH_2$ și flavine reduse.

De asemenea, acești compuși pot fi reduși prin activitatea enzimelor bacteriene din intestin.

Interferența atîtor factori face dificilă aprecierea predominanței și importanței unei anumite căi pentru organismele vii.

Reducerea nitroderivaților. Reticulul endoplasmic al ficatului conține azo- și nitroreductaze, care sînt flavoproteine, respectiv $NADPH_2$-citocrom-C-reductaza, sau $NADH_2$-citocrom b_5-reductaza. Se presupune că aceste enzime reduc FAD la $FADH_2$, care apoi reduce neenzimatic nitroderivații.

Medicamente care conțin grupări nitro sînt cloramfenicolul, nitrazepamul, nitrofuranii, nitroimidazolii etc.

Este unanim admis că reducerea nitroderivaților este un proces care se desfășoară în trepte, respectiv nitroderivatul trece în nitrozoderivat, hidroxilaminoderivat pînă la stadiul de amină.

Reducerea azoderivaților. Azoreductaza microzomială dependentă de $NADPH_2$ este activă în condiții aerobiotice. Procesul de reducere trece printr-o etapă intermediară din care rezultă un compus hidrazo- care este apoi scindat în 2 molecule de amină aromatice.

Pe această cale, este metabolizat prontosilul către derivatul activ sulfanilamidă.

Cercetări anterioare au evidențiat existența unor asemenea enzime și în alte structuri tisulare decît cele hepatice capabile să intervină în procesul de reducere a azoderivaților; localizate în rinichi, plămîni, cord și creier. Mai recent, asemenea sisteme enzimatice au fost evidențiate și în placentă.

Reducerea aldehidelor și cetonelor. Aldehidele (cloralhidratul) sînt reduse în prezența $NADH_2$-ului, de alcool-dehidrogenaza hepatică, la alcooli primari corespunzători.

Este de menționat însă că această reducere se realizează prin alcool-dehidrogenaza localizată și în alte structuri (eritrocite etc.).

Prin reducerea cetonelor rezultă alcooli secundari (ex. butirofenonele, substanțe cu acțiune psihotropă).

Dehalogenarea reductivă. Un alt tip de reacție reductivă este dehalogenarea reductivă. Pe această cale sînt biotransformate substanțele halogenate prin inerventia sistemelor enzimatice microzomiale și cu implicarea $NADH_2$ și O_2.

Pe această cale, substanțele anestezice generale fluotanul și metoxifluranul pierd cîte 2 atomi, brom și clor în primul caz, clor în al doilea, pentru a trece în compușii corespunzători cu atomi de hidrogen.

1.3.1.1.3. *Reacții de hidroliză microzomială*

Substanțele care conțin legături esterice sau amidice pot fi biotransformate prin esteraze sau amidaze. Unele din aceste enzime au fost evidențiate în fracțiunea microzomială hepatică. Astfel, meperidina și lidocaina sînt hidrolizate prin esteraze și respectiv amidaze hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele pot fi biotransformate în organismele vii prin sisteme enzimatice localizate în alte structuri și țesuturi decît reticulul endoplasmic hepatic.

Unele oxidaze care catalizează transformarea aminelor în aldehide sînt situate în mitocondriile hepatice sau ale altor țesuturi.

Alcool-dehidrogenaza, xantin-oxidaza sau aldehidoxidaza, care intervin în biotransformarea alcoolilor sau aldehidelor în compuși corespunzători sînt localizate în citoplasma celulelor hepatice.

Alte enzime de tipul aminoxidazelor, esterazelor, amidazelor, se găsesc în plasma sanguină.

1.3.1.2.1. *Oxidarea medicamentelor prin enzime nemicrozomiale*

Biotransformările prin aceste sisteme enzimatice, includ oxidarea alcoolilor, aldehidelor, dezaminarea oxidativă a aminelor primare și aromatizarea compușilor aliciclici.

Oxidarea alcoolilor. Alcooli primari (etanol, ciclohexanol etc.) sînt biotransformați prin oxidare în aldehidele corespunzătoare. Reacția este catalizată de alcool-dehidrogenază. Reacția este reversibilă, aldehidele și cetonele rezultate putînd fi reduse la alcolii corespunzători, în funcție de coenzima participantă.

Metanolul nu este apreciabil oxidat de alcool-dehidrogenază, fiind metabolizat în principal în cursul unor reacții peroxidative care implică participarea xantinoxidazei și catalazei, din reacție rezultînd acid formic și aldehidă formică, substanțe încriminate în lezarea celulelor retiniene.

În cursul unor asemenea reacții, hexobarbitalul este metabolizat, trecînd în 3-hidroxihexobarbital și mai departe în 3-cetohexobarbital.

Oxidarea aldehidelor. Aldehidele alifatice și aromatice sînt oxidate de către acizii corespunzători, în prezența enzimelor nemicrozomiale solubile din citoplasmă (respectiv: xantin-oxidaza, aldehid-oxidaza și aldehid-dehidrogenaza NAD-dependentă). În prezența lor cloralul hidrat este oxidat la acid tricloracetic.

Cetonele sînt biotransformate în principal în alcoolii secundari corespunzători, sau sînt eliminate nemodificate. Nu sînt descrise reacții de oxidare pentru acești compuși.

Dezaminarea oxidativă. Aminele alifatice sau arilsubstituite sînt biotransformate în cursul unor reacții catalizate de aminoxidaze, către aldehidele corespunzătoare cu eliberare de amoniac. În cursul acestei reacții, amina trece prin intermediul unei aldoxime la aldehida respectivă.

Sînt cunoscute o serie de enzime de dezminare nemicrozomiale, respectiv monoaminoxidaze (MAO), diaminoxidaze, aminoxidaze localizate în mitocondrii sau în plasma sanguină. Monoaminoxidaza mitocondrială este implicată în procesul de dezaminare oxidativă a aminelor biogene, sau a medicamentelor cu asemenea structuri, administrate exogen.

Diaminoxidaza, dezaminează oxidativ diaminele, între care histamina endo- sau exogenă.

Scanned with OKEN Scanner

1.3.1.2.2. *Biotransformări prin reacții de reducere nemicrozomială*

Sînt cunoscute un mare număr de reduceri nemicrozomiale ca de exemplu, reducerea dublei legături disulfidice, N-oxizilor, dehidroxizilor unor derivați alifatici, unor derivați hidroxilați sau compuși hidroxilaminici. Unele din aceste reacții, cum ar fi reacția de reducere a N-oxizilor sau compușilor de hidroxilamină, sînt catalizate de enzimele solubile din citoplasmă. În ceea ce privește celelalte reacții reductive, nu sînt cunoscute nici enzimele implicate în aceste procese, nici localizarea lor în organism.

Astfel, imipramina N-oxidată — într-o reacție anterioară — influențată de enzimele microzomiale, este ulterior redusă din nou la imipramină, sub acțiunea enzimelor solubile din ficat.

1.3.1.2.3. *Biotransformări prin reacții de hidroliză nemicrozomială*

Diferite esteraze (acetilcolinesteraze, pseudocolinesteraze, arilesteraze etc.) sau amidaze (acilamidaze-asparaginaza, cicloamidaze — histidaza etc.) intervin în scindarea hidrolitică a unor esteri (ex.: procaină, atropină etc.) sau a unor amide (ex.: procainamida).

1.3.2. CONJUGĂRI SAU REACȚII ALE FAZEI A II-A

Conjugările sînt sinteze biologice care implică cuplarea unor molecule sau radicali de origină endogenă (ac. glicuronic, sulfat, acetil, metil, glicocol etc.) cu grupările funcționale (OH, — NH_2, — COOH, etc.) rezultate din faza I de biotransformări sau preexistente în moleculele medicamentelor. În mod obișnuit, aceste procese conduc la detoxifierea lor, sau la reducerea toxicității. Agentul de conjugare are ca sursă glucidele sau protidele organismului.

Dintre numeroasele tipuri de conjugări, doar două — conjugarea glucozidică (caracteristică insectelor) și sinteza de Ac. orniturie (caracteristică păsărilor) — nu sînt cunoscute la om.

Din reacțiile de conjugare doar glicuronoconjugarea este catalizată de enzime microzomiale; din această cauză nu vor fi discutate separat conjugările microzomiale de cele nemicrozomiale.

1.3.2.1. CONJUGAREA CU ACID GLICURONIC

Glicuronizii sau acizii beta-D-glicoziduronici se formează prin condensarea medicamentelor sau metaboliților activi sau inactivi ai acestora cu C_1 al acidului glicuronic; gruparea carboxil de la C_6 asigură polaritatea compusului rezultat, care este obișnuit mai solubil în apă decît agliconul și ca urmare este rapid transportat în organism spre a fi excretat. Sinteza glicuronică este forma cea mai frecventă de conjugare la mamifere. Conjugarea cu ac. glicuronic are o mare importanță farmacoterapeutică.

Calea majoră, dacă nu singura posibilă, în sinteza glicuronică, este transferul acidului glicuronic de la ac. UDP-glicuronic, agliconului (medicament sau metabolit) sub acțiunea UDP-glicuroniltransferazei (activarea radicalului glicuronil).

Scanned with OKEN Scanner

Procesul se realizează în ficat, rinichi și tubul digestiv. Ac. UDP-glicuronic derivă de la glucoză prin oxidarea coenzimei — uridin difosfoglucoză, iar produsul de conjugare cu agliconul are structură beta-piranozică.

Glicuronizii pot fi clasificați după structura chimică a grupei funcționale a agliconului care este conjugat. Se cunosc următoarele tipuri principale:

O-Glicuronizii sînt glicuronizi eterici care rezultă din condensarea ac. glicuronic cu alcooli sau fenoli; sau glicuronizii esterici rezultați din condensare cu acizi carboxilici.

Acidul salicilic formează ambele tipuri de O-glicuronizi.

N-Glicuronizii sau aminoglicuronizii, derivă de la amine alifatice sau aromatice. Asemenea glicuronizi formează sulfamidele, meprobamatul etc.

S-Glicuronizii rezultă din condensarea ac. glicuronic cu substanțe care conțin grupări tiolice (—SH). Asemenea produs de condensare realizează disulfiramul (antalcol).

Glicuronizii pot fi hidrolizați de beta-glicuronidază pentru a forma agliconul și ac. glicuronic. Beta-glicuronidaza se găsește în multe țesuturi animale, sau ca produs al florei microbiene intestinale. În urma activității enzimei produse de microflora intestinală derivații glicuronoconjugați ai ac. acetilsalicilic, indometacinei, tonicardiacelor digitalice, sînt scindați, agliconii corespunzători fiind reabsorbiți din tubul digestiv, realizînd circulația enterohepatică.

1.3.2.2. SULFOCONJUGAREA

Termenul de ester sulfat, în biochimie, se referă la un ion avînd structura $RO.SO_3$, respectiv sînt esteri acizi, realizați sub formă de săruri ai unor cationi (Na^+, Ca^{2+}, K^+).

Sulfoconjugarea este una din principalele căi de biotransformare a substanțelor care conțin grupări-OH fenolice, sau pot fi transformate în organe în asemenea grupări.

Compușii care conțin grupări -OH alcoolice sau grupări -NH_2, pot de asemenea — în principiu — să formeze esteri sulfurici, dar sub raport cantitativ, această modalitate de biotransformare este mai puțin importantă.

Prin sulfoconjugare, se transformă o structură neionizată sau slab ionizată, într-o structură puternic ionizată și în acest fel crește hidrofilia acestor compuși, ceea ce favorizează eliminarea urinară a derivaților rezultați.

Pe de altă parte, unii produși sulfoconjugați proveniți de la substanțe care conțin nuclee sterolice sau grupări fenolice, sînt puternic legați de proteinele plasmatice, aceasta avînd o mare importanță în cinetica substanței respective, din sînge către fluidele tisulare, sau din sînge către urină.

Sulfoconjugarea se realizează în două etape: prima reprezintă activarea ionului sulfat sub acțiunea PAPS (3-fosfoadenozid -5′ -fosfosulfat), avînd ca precursor APS (adenozi-5′-sulfofosfatul) iar treapta finală în biosinteza esterilor sulfonici constă în transferul grupării sulfat, de la PAPS, acceptatorului corespunzător, în cadrul unei reacții care în mod obișnuit este ireversibilă.

Cheia reacției este formarea prealabilă a sulfatului din cisteină și orice reducere a conținutului în acest aminoacid conduce la o deficiență în sulfați,

Scanned with OKEN Scanner

deoarece în afara unei absorbţii reduse a acestui ion din intestin, ionul sulfat nu este prezent în nici o dietă normală. Datorită acestui aspect, deficienţa proteică are ca urmare o reducere a posibilităţilor de sinteză a esterilor sulfurici.

1.3.2.3. METILAREA

Este o reacţie biochimică ce implică transferul unui radical metil al coenzimei S - adenozil - metionina unor structuri fenolice, tiolice, sau amine primare, secundare sau terţiare. Aceste reacţii sînt catalizate de un număr de metil-transferaze specifice sau nespecifice.

Coenzima S-adenozil-metionina rezultă din combinarea metioninei cu ATP. Gruparea metil — activată de la atomul S al S-adenozil-metioninei poate fi transferată unor grupări funcţionale adecvate, procesul fiind denumit O-metilare sau N-metilare.

O-metilarea este specifică catecolilor şi catecolaminelor (adrenalină, noradrenalină); N-metilarea este întîlnită în cazul meperidinei sau histaminei.

1.3.2.4. ACETILAREA

Este un proces metabolic în care se realizează transferul unei grupări acetil, unor molecule care conţin funcţia amină.

În acest proces este implicată coenzima A din fracţiunea plasmatică celulară, care activează gruparea acetil, transferînd-o în această formă unei grupări aminice.

Aceste biotransformări au loc în majoritatea cazurilor în ficat. Cercetările au demonstrat importanţa unor factori genetici (inactivatori lenţi şi rapizi, cu caracter autosomal recesiv).

1.3.3. METABOLISMUL SUBSTANŢELOR IN VIVO

În organismele animale şi umane, procesele metabolice descrise pot apare simultan sau secvenţial, în raport cu structura chimică a medicamentului care va fi metabolizat.

Din acest punct de vedere un produs poate fi biotransformat prin una sau mai multe căi din cele menţionate mai jos:

— Medicamentul se elimină nemodificat.

— Medicamentul este transformat prin reacţii ale primei faze şi este eliminat neconjugat.

— Medicamentul este conjugat şi eliminat în această formă.

— Medicamentul este biotransformat, iar metabolitul este conjugat şi apoi eliminat.

— Medicamentul, metabolitul sau/şi produsul de conjugare, este/sînt implicaţi în circulaţia enterohepatică, în cursul căreia sînt supuşi diferitelor procese de biotransformare.

Scanned with OKEN Scanner

1.3.3.1. FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ METABOLISMUL MEDICAMENTELOR

Metabolismul medicamentelor și consecutiv efectul farmacologic, poate fi influențat de diferiți factori.

Tabelul 1.V

Factori care influențează biotransformarea medicamentelor la om

1. Factori genetici
2. Factori fiziologici:
   - — Vîrstă
   - — Sex
   - — Nutriționali
   - — Hormonali
   - — Afecțiuni
3. Factori de mediu:
   - — Stress
   - — Xenobiotici

Factori genetici. Se știe că sînt numeroase diferențe interspecifice privind metabolizarea medicamentelor. Aceste diferențe atrag atenția asupra necesității de a studia la om căile de metabolizare și viteza biotransformărilor pentru a putea deduce valoarea efectului de prim-pasaj hepatic al unui medicament.

Tabelul 1.VI

Enzimopatii farmacogenetice, frecvența și medicamentele care induc simptomele afecțiunii

Nr. crt.	Tipul de enzimopatie	Enzima și sediul aberației	Frecvența	Medicamentele care produc reacția anormală
0	1	2	3	4
1	Acatalazia	Catalaza-eritrocitarea	Japonia-Elveția 1%	Peroxid de hidrogen
2	Inactivare lentă HIN-polinevrite	Izoniazid-acetilaza hepatică	50% populația S.U.A.	Izoniazida, sulfadiazina, hidralazina, procainamida
3	Methemoglobinemia prin fenacetină și paracetamol	SOFM-reticul endoplasmic hepatic	Rar	Fenacetina — Paracetamol
4	Carență în G_6PDH anemie hemolitică	G_6PDH-aza eritrocitară	Frecvență crescută în zonele cu endemicitate paludică	Analgetoantipiretice, sulfamide, antipaludice etc.
5	*Hemoglobine Farmacosensibile Hemoglobina Zürich* — anemie hemolitică	Substituirea argininei și histidinei în lanțul beta al hemoglobinei	Rar	Sulfamide
	Hemoglobina H — anemie hemolitică	IIb cu 4 lanțuri beta	1 : 300 Tailanda	Idem ca la G_6PDH
6	Hipertermie malignă cu rigiditate musculară	Necunoscută	1 : 20000 anestezii	Dif. anestezice: Fluotan
7	Carență în Butiril colinesterază	Bucheplasmatică	Relativă	Procaina, suxametoniu

Scanned with OKEN Scanner

Observarea unor efecte toxice a putut fi explicată în cele din urmă de diferențe în procesele de biotransformare datorate unor variații în echipamentul enzimatic indus de cauze genetice; — cele mai cunoscute fiind cele ale a etilorilor lenți ai izoniazidei la care s-au evidențiat concentrații mult mai înalte ale izoniazidei cu inducerea unor reacții toxice sau celor cu deficit în glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G_6PDH-aza) la care un număr mare de medicamente pot induce o severă anemie hemolitică.

Tabelul 1.VII

Substanțe curent utilizate care pot produce hemoliză la subiecți cu deficit de G_6PDH—ază

Ac. acetil salicilic	Furazolidona
Ac. ascorbic	Chinidina
Aminofenazonă	Fenacetina
Noraminofenazonă	Paracetamol
Fenazonă	Nitriți
Clorochina	Salazopirina
Mepacrina	Sulfafenazol
Oxiclorochina	Sulfametin
Pamachina	Vit. K
Nitrofurantoina	

Factori fiziologici. Se cunoaște că nou-născutul are o capacitate limitată de metabolizare a medicamentelor. Enzimele microzomiale care metabolizează oxidativ medicamentele, inclusiv Citocromul P-450 lipsesc în măsură mai mare sau mai mică la făt ajungînd la valorile observate la adult, în interval de 30 zile.

De asemenea la populația celei de-a 3-a vîrste se poate admite că ar exista o alterare metabolică datorită alterărilor tisulare ale acestei vîrste, exprimate prin modificări ale nucleului, mitocondriilor, reticulului endoplasmic etc., care ar induce alterări ale enzimelor implicate în metabolism.

Aceste aprecieri însă trebuie făcute cu discernămînt, întrucît alți factori ar putea induce în mai mare măsură asemenea modificări (cafea, tabagism etc.).

Factori nutriționali. Activitatea multor enzime implicate în biotransformarea medicamentelor este strîns corelată cu starea nutrițională a organismului. Malnutriția sau deficitul în anumite principii alimentare atrage după sine o modificare în activitatea enzimatică.

Asemenea aspecte au fost evidențiate experimental la animale, concluziile fiind extrapolate la oameni.

Afecțiuni. Este bine cunoscut că subiecții cu afecțiuni hepatice realizează o alterare a proceselor de biotransformare hepatice.

Astfel bolnavii cu ciroză, icter mecanic sau hepatită cronică au redusă capacitatea de sinteză, respectiv glicurono- și sulfoconjugare. În aceste condiții, cloramfenicolul, fenilbutazona, meprobamatul, prednisolonul, fenitoina, rifampicina, fenacetina, diazepam etc., au un timp de semiviață mai prelungit.

În hepatita acută virală eliminarea diazepamului este diminuată. În schimb bolnavii hepatici metabolizează în aceleași condiții ca la normali, salicilații sau derivații cumarinici prin procese oxidative.

Este de remarcat că pretratamentul cu unele medicamente induce o activare a enzimelor microzomiale cu o scurtare a timpului de semiviață a fenilbutazonei, dar nu și a izoniazidei.

Scanned with OKEN Scanner

Alte afecțiuni ca insuficiența cardiacă, hipertiroidismul, tabagismul, pot de asemenea induce modificări ale biotransformărilor medicamentelor.

Diferențele în cursul sarcinei sau tratamente cu progestative de sinteză ca și diferențele din punct de vedere sexual exprimate în variații ale citocromului care catalizează hidroxilarea microzomială observate la animale, ar putea explica unele modificări ale timpului de semiviață evidențiate la om.

Inducția și inhibiția enzimatică. Majoritatea medicamentelor și xenobioticelor sînt biotransformate în reticulul endoplasmic al hepatocitelor, dar și alte țesuturi ca plămînii, rinichii, tubul digestiv și tegumentul pot participa la procesele metabolice.

În 1958 Brown și col. descoperă că suplimentarea dietei șobolanilor cu hidrocarburi policiclice conduce la creșterea activității enzimelor microzomiale hepatice. Independent Remmer în 1958 observă efecte similare produse de barbiturice la rozătoare. Ulterior s-a evidențiat că această activitate are loc în condițiile proliferării reticulului endoplasmic neted. Acest proces de creștere a activității enzimatice produs prin pretratamentul cu unii xenocompuși este astăzi cunoscut ca inducție enzimatică, fiind datorat unei sinteze de novo a enzimelor proteice. Proliferarea reticulului endoplasmic neted hepatic este însoțită de creșterea concentrației hepatice a citocromului P-450 sau altor citocromi (P-448) paralel cu o stimulare a metabolismului medicamentelor.

Consecințele acestui proces, constau în aceea că accelerarea proceselor metabolice poate conduce fie la creșterea fie la scăderea efectului terapeutic al medicamentelor.

Se știe că toxicitatea și activitatea farmacodinamică a medicamentelor depind nu numai de proprietățile medicamentului însăși dar și de a metaboliților săi. Aceste efecte depind de viteza și modul în care se produce absorbția, distribuția și eliminarea medicamentului și metaboliților săi.

Inducția enzimatică crește viteza biotransformării medicamentelor în metaboliții corespunzători.

În multe cazuri metaboliții sînt mai puțin activi decît medicamentul și consecutiv intensitatea și durata activității medicamentelor scade.

Exemple în acest sens sînt substanțele anticoagulante (acenocumarol) a căror activitate scade la bolnavii tratați cu fenobarbital sau griseofulvină, prin creșterea vitezei metabolismului enzimelor microzomiale. Dacă tratamentul cu fenobarbital este întrerupt, poate surveni o creștere a concentrației în substanță anticoagulantă și consecutiv să apară sindroame hemoragipare grave.

Dacă dimpotrivă metaboliții sînt mai activi decît compușii inițiali, în acest caz efectul este crescut prin inducție enzimatică (ex. halotanul și paracetamolul după fenobarbital).

În sfîrșit se poate ca o substanță sau un medicament să producă creșterea vitezei propriului metabolism, ca urmare a inducției enzimatice. Acesta poate fi un aspect al creșterii toleranței pentru unele medicamente.

Un alt aspect particular al interacțiunii unor medicamente sau xenobiotice îl reprezintă inhibiția enzimatică. Inhibiția metabolismului medicamentelor poate conduce la situații mai grave, datorită toxicității crescute prin acumularea unor concentrații toxice de medicament. Un exemplu în acest sens este difenilhidantoina.

În tabelul de mai jos sînt menționate principalele medicamente care produc inducție și inhibiție enzimatică.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1.VIII

Inductori şi inhibitori enzimatici

Inductori	*Inhibitori*
Fenazona	Alopurinol
Fenobarbital	Disulfiram
Carbamazepina	Izoniazida
Difenilhidantoina	Nortriptilina
Glutetimida	Prazepam
Meprobamat	Clordiazepoxid
Fenilbutazona	Cloramfenicol
Rifampicina	Androgeni
Spironolactona	Anabolizante
	Antidiabetice (sulfamide)
	Clorpromazina
	Contraceptive orale
	Metronidazol

1.4. ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

Medicamentele sau alte substanţe se elimină din organism sub două forme, nemodificate sau modificate (metaboliţi) prin procese de biotransformare. În mod obişnuit, substanţele polare, hidrosolubile, se elimină nemodificate; în timp ce substanţele mai puţin polare, liposolubile, sînt iniţial biotransformate în produşi polari (metaboliţi) şi apoi eliminate.

Principalele căi de eliminare sînt calea renală, calea digestivă şi calea respiratorie. Alte căi, au doar o importanţă secundară (calea secreţiei salivare, sudorale, lacrimale) sau devin importante în anumite perioade, prin consecinţe (calea secreţiei lactice în perioada de alăptare).

Eliminarea renală reprezintă cea mai importantă modalitate de eliminare a medicamentelor din organism, respectiv o cale de limitare a efectelor medicamentelor. Este dependentă de trei procese — filtrarea glomerulară, secreţia şi resorbţia tubulară — în fond procese de formare a urinei.

Proporţia de substanţă filtrată la nivel glomerular este dependentă de raportul dintre fracţiunea liberă şi cea legată, ca şi de viteza de filtrare glomerulară. Proporţiei realizate prin filtrare glomerulară se adaugă în cazul unor medicamente cu caracter slab acid sau bazic, cea rezultată din secreţia tubulară, prin sistemul transportor, la nivelul tubilor proximali şi distali.

Pe această cale se elimină substanţele cu caracter acid (penicilinele, ac. acetilsalicilic etc.) similar ac. uric, sau substanţele cu caracter bazic, ca derivaţii conţinînd un azot cuaternar (curarizante, antispastice etc.), tiamina, mecamilamina care se elimină similar colinei şi histaminei.

Cele două sisteme de transport sînt relativ neselective, substanţele cu caracter asemănător — acid sau bazic — intrînd în competiţie pentru un anumit sistem transportor cu alte medicamente sau produse endogene.

În tubii proximali sau distali, substanţele cu caracter slab acid sau bazic, deci parţial nedisociate, vor fi reabsorbite. Gradientul de concentraţie pentru reabsorbţia medicamentelor, este determinat de reabsorbţia apei cu ionul de sodiu şi alţi ioni anorganici.

Întrucît endoteliul tubular este mai puţin permeabil pentru formele ionizate ale acizilor şi bazelor slabe, în cursul difuziunii pasive, caracteristice proceselor de reasorbţie, pH-ul urinar va fi un factor determinat al resorbţiei

Scanned with OKEN Scanner

unor medicamente, eliminarea lor fiind grăbită sau încetinită prin alcalinizarea sau acidifierea urinei. Astfel, se elimină mai repede prin alcalinizarea urinei, salicilații, sulfamidele, derivații barbiturici, în timp ce acidifierea urinei favorizează eliminarea amfetaminei și altor compuși.

Ca rezultantă a celor trei procese, filtrarea glomerulară, secreția și rezorbția tubulară, o fracțiune constantă din cantitatea de medicament vehiculată pe calea arterei renale este eliminată în unitatea de timp. Volumul de plasmă în care se găsește această cantitate de medicament exprimată în ml/min. reprezintă clearance-ul medicamentului respectiv.

Eliminarea pe cale digestivă. Pe această cale — respectiv prin fecale—se elimină medicamentele neabsorbite din tubul digestiv ca și compușii excretați prin secreția salivară, biliară, sau celelalte secreții digestive.

Prin secreția biliară, o cale principală de eliminare a medicamentelor prin fecale, se elimină unii coloranți (BSP, verde de indocianină), unele antibiotice (tetracicline, rifampicina, ampicilina), digitoxina, salicilații.

În cazul digitoxinei, care se elimină sub formă de glicuronid, după scindarea enzimatică intestinală se realizează reabsorbția medicamentului în cadrul așa-zisei circulații enterohepatice.

Eliminarea pe cale respiratorie este caracteristică substanțelor gazoase sau volatile. Această cale are importanță în cazul anestezicelor generale volatile, fiind dependentă de integritatea organismului și volatilitatea medicamentului implicat.

În concluzie. Din datele prezentate, reiese pregnant, că alături de celelalte aspecte implicate în actul terapeutic, cunoștințele privind metabolismul medicamentului permit o manipulare în condiții de securitate pentru pacient a arsenalului terapeutic și o intervenție competentă în cursul accidentelor produse prin supradozare indusă prin acumularea medicamentului sau metaboliților săi în diferite afecțiuni renale sau hepatice, care modifică condițiile acestui metabolism.

Scanned with OKEN Scanner

2. INTERACȚIUNILE MEDICAMENTELOR

Prof. dr. doc. D. DOBRESCU

1. Efectele medicamentelor rezultă din interferența unor factori multipli, complecși, de ordin farmaceutic, farmacocinetic, farmacodinamic și farmacotoxicologic, care acționează la un moment dat și care depind de: substanță; organism; mediu. Acești factori sînt indicați în tabelul 2.I.

Tabelul 2.I

Factori	Depinzînd de:		
	Substanță	Organism	Mediu
Structura chimică	+		
Doza	+		
Transport în sînge	+		
Raport absorbție/biotransformare + eliminare	+		
Distribuire în organism	+		
Asocieri cu alte substanțe	+		
Specia		+	
Tip de sistem nervos		+	
Calea de administrare		+	
Vîrstă, sex, greutate		+	
Stare fiziologică		+	
Stări patologice		+	
Timpul administrării			+
Temperatura, umiditatea, altitudinea			+

2. Asocierea unui medicament cu alte substanțe influențează adesea efectul terapeutic. Pot avea loc interacțiuni ale medicamentelor active sau ale acestora cu diferite alte substanțe exogene (adjuvante la prepararea formelor farmaceutice, componente ale alimentelor).

3. Rezultatele interacțiunilor medicamentelor cuprind aspecte cantitative care constau în intensificarea sau diminuarea efectelor, în prelungirea sau scurtarea latenței și duratei acestora. Modificările pot avea grade diferite, de la imperceptibile la accentuate. În cazul creșterii efectelor se poate ajunge pînă la reacții adverse, uneori grave sau fatale. Diminuarea efectelor poate avea influențe negative asupra evoluției bolii tratate, periclitînd viața bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

4. Interacțiunile medicamentelor se manifestă, în ultimă instanță, prin efecte sinergice sau antagoniste, ambele putînd fi utile dar și dăunătoare. Posibilitatea apariției acestora impune în terapeutică atitudini diferențiate: diminuarea unor doze în vederea profilaxiei reacțiilor adverse; creșterea unor doze pentru obținerea efectelor terapeutice utile; renunțarea la diferite asocieri cu potențial toxic ridicat sau lipsite de eficacitate; căutarea și recomandarea unor asocieri sigure, favorabile din punct de vedere al eficacității și tolerabilității.

5. Mecanismele implicate în interacțiunile medicamentelor sînt de ordin: farmaceutic; farmacocinetic; farmacodinamic; farmacotoxicologic.

5.1. Mecanismele de ordin farmaceutic cuprind fenomene dependente de compoziția preparatelor administrate (substanțe active și adjuvanți, structura lor chimică și proprietățile fizico-chimice) și de tehnologia folosită la obținerea acestora.

5.2. Mecanismele farmacocinetice intervin în mod frecvent în interacțiunile medicamentelor. Ele constau din modificări ale fazelor evoluției medicamentelor în organism: absorbție, transport în sînge, prin fixarea de proteine, metabolism, eliminare. Principalele interacțiuni farmacocinetice sînt următoarele:

Absorbție:

Inhibiție prin fixare
Inhibiție prin influențarea peristaltismului
Creștere

Fixare de albumine:

Competiție la nivelul locului de fixare

Metabolism:

Inducție enzimatică
Inhibiție enzimatică

Eliminare renală:

Inhibiție competitivă
Inhibiție prin modificare de pH
Creștere prin modificare de pH

Interacțiunile prin modificări ale *absorbției* pot apare la nivelul stomacului și intestinului. Astfel la nivelul stomacului antiacidele produc o întîrziere a evacuării gastrice, și un al doilea medicament administrat ajunge mai tîrziu în intestin, absorbția sa este încetinită și concentrația sa activă în plasmă este mai redusă și mai întîrziată. Antiacidele formează pe de altă parte cu unele medicamente administrate concomitent, cum este tetraciclina, complexe care fac medicamentul neabsorbabil. Așa se explică unele situații în care insuficiența cardiacă nu este influențată favorabil de preparate digitalice administrate în doze corespunzătoare. În asemenea cazuri antiacidul trebuie administrat la o oră după priza de digitalic, iar ca regulă generală trebuie reținut ca *antiacidele să fie luate la distanță de alte medicamente.*

La nivelul intestinului cărbunele poate fixa medicamente, tulburîndu-le resorbția prin peretele intestinal.

Medicamentele care accelerează sau întîrzie peristaltismul intestinal pot modifica în mod corespunzător resorbția intestinală a altui medicament. În

Scanned with OKEN Scanner

cursul *transportului sanguin* în care medicamentele sînt fixate de proteine, este posibil ca un medicament să deplaseze un alt medicament din complexul pe care-l constituie cu proteina vehicul și acesta (singura cale ca reacțiune farmacologică) apărînd în sînge în stare liberă într-o cantitate mai mare va exercita un efect farmacologic mai puternic.

Alte posibilități de interacțiuni apar în cursul *metabolizării medicamentelor* al cărui principal sediu este ficatul. Unele medicamente pot accelera metabolizarea (inducție enzimatică), altele o pot inhiba. Dintre medicamentele inductoare sînt cunoscute fenobarbitalul (care poate dubla activitatea metabolică a ficatului) iar dintre cele inhibitoare alopurinolul.

La nivelul *eliminării renale* pot apare interacțiuni medicamentoase, fie prin influențarea secreției tubulare, fie prin modificarea pH-ului urinar. Un exemplu pentru prima modalitate, folosit în terapeutică, este cel al benemidului, care inhibă secreția tubulară, fapt care îl face să fie administrat în unele cazuri concomitent cu penicilinele, a căror concentrație sanguină este astfel sporită.

Cît privește dependența eliminării unor medicamente de pH urinar, este binecunoscut că medicamentele acide se elimină mai bine în urinile alcaline, iar medicamentele alcaline se elimină mai bine în urinile acide. Aceste modificări ale pH-ului urinar sînt folosite în cursul intoxicațiilor medicamentoase. Astfel eliminarea luminalului este crescută notabil în urina alcalină și de aceea alcalinizarea urinei este utilizată cu succes în intoxicațiile cu barbiturice.

5.3. Mecanismele farmacodinamice au la bază în principal interferențe la nivel molecular: afinitatea pentru farmacoreceptori și activitatea intrinsecă proprie fiecărui complex medicament-receptor; influențe asupra unor enzime; corelații cu unii metaboliți; chelarea; reacții chimice de dublu schimb.

Mecanismele inițiale, primare, la nivel molecular se manifestă prin efecte la nivel celular (granule intracelulare, structuri efectoare, membrana celulară), precum și la nivelul mecanismelor de reglare (nervoasă și metabolică). Interacțiunile farmacodinamice au loc la nivelul locului de acțiune a medicamentului. Exemple de asemenea interacțiuni sînt cele dintre trombostop și vitamina K, sau dintre insulină și glucagon.

5.4. Mecanismele de ordin farmacotoxicologic cuprind fenomene biochimice, chimice sau fizico-chimice traduse prin reacții adverse (exclusiv efectele secundare).

6. În cele ce urmează sînt prezentate interacțiunile grupate conform clasificării farmacologice a medicamentelor. S-a ales prezentarea sub formă de tabele pentru a putea fi ușor consultate în practica terapeutică.

Trebuie subliniat faptul că, dată fiind multitudinea mecanismelor implicate în interacțiunile medicamentelor, acestea sînt foarte numeroase. Pentru practica terapeutică nu au toate aceeași importanță. Trebuie acordată atenție deosebită unui număr relativ redus de interacțiuni, acelea care interesează substanțe cu activitate farmacodinamică și farmacotoxicologică intensă și care se manifestă prin efecte utile sau prin fenomene dăunătoare pentru bolnav (datorită creșterii exagerate a răspunsului terapeutic sau reducerii marcate a efectelor).

Folosirea judicioasă a bogatului arsenal terapeutic actual impune cu necesitate cunoașterea interacțiunilor medicamentelor și o atitudine hotărîtă contra polimedicației.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.II

Interacţiunile medicamentelor parasimpatomimetice

Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ANTICOLINESTERAZICE (neostigminã, piridostigminã etc.) cu:		
Succinilcolina	Accentuarea efectelor curarizante ale succinilcolinei	Sinergism de adiţie prin acumularea acetilcolinei la nivelul plãcii motorii, ca urmare a inhibiţiei colinesterazei
Tubocurarina	Diminuarea sau înlãturarea efectelor tubocurarinei	Antagonism prin acumularea acetilcolinei la nivelul plãcii motorii
Parasimpatomimetice prin mecanism direct	Accentuarea efectelor de stimulare a parasimpaticului	Potenţare
Anticolinergice	Diminuarea sau înlãturarea efectelor parasimpatomimetice	Antagonism
Antibiotice aminoglicozide (streptomicinã, neomicinã, kanamicinã)	Diminuarea efectului deprimant respirator al antibioticelor	Acţiune anticurarizantã prin acumularea acetilcolinei la nivelul plãcii motorii
Chinidina	Scãderea efectelor neostigminei	Antagonism. Chinidina are efect anticolinergic

Tabelul 2.III

Interacţiunile medicamentelor anticolinergice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ANTICOLINERGICE (atropinã, scopolaminã, scobutil, Fobenal, foladon), cu:		
Antihistaminice Derivaţi de fenotiazinã Antidepresive triciclice	Accentuarea acţiunii anticolinergice	Sinergism datoritã acţiunii anticolinergice a unor substanţe din aceste grupe
Neostigminã	Accentuarea absorbţiei intestinale a neostigminei; diminuarea efectelor sale colinergice	Diminuarea motilitãţii intestinale; antagonism competitiv pentru receptorii colinergici
Tiobarbiturice	Atropina împiedicã spasmul laringian care apare uneori dupã tiobarbiturice	Antagonism
Etanol Histaminã Cafeinã	Diminuarea secreţiei gastrice stimulatã de aceste substanţe	Antagonism. Se vor evita asocierile în teste pentru explorarea capacitãţii secretorii a mucoasei gastrice
Morfinã şi morfinomimetice	Atropina şi scopolamina pot diminua acţiunea deprimantã respiratorie a morfinomimeticelor	Antagonism. Asocieri utile în prenarcozã

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.IV

Interacţiunile medicamentelor simpatomimetice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
SIMPATOMIMETICE (în general: adrenalină, noradrenalină, efedrină, Efortil, Bronhodilatin, Benzedrin, Centedrin, Rinofug etc.) cu:		
Antidepresive triciclice	Accentuarea efectelor celor două tipuri de medicamente, îndeosebi crize hipertensive	Sinergism
I.M.A.O.	Acţiune hipertensivă intensă a simpatomimeticelor	Inhibiţia monoaminooxidazei determină diminuarea metabolizării catecolaminelor şi altor simpatomimetice cu structură apropiată Interzisă asocierea.
Medicamente antihipertensive	Scăderea efectului hipotensiv	Antagonism
Derivaţi de xantină	Posibilă apariţia unui efect stimulator central	Sinergism
Digitalice	Posibilă apariţia de aritmii cardiace	Accentuarea efectului batmotrop pozitiv al digitalicelor. Nu i se vor asocia la bolnavi cu tahicardie prin supradozarea digitalicelor
Hipoglicemiante	Diminuarea efectului hipoglicemiant	Antagonism
Cocaina	Accentuarea efectului presor	Potenţare
ADRENALINA cu:		
Halotan Ciclopropan Cloroform	Posibilă apariţia tahicardiei sau fibrilaţiei ventriculare	Narcoticele sensibilizează miocardul la acţiunea adrenaline. Nu se vor asocia
Neuroleptice (fenotiazine, tioxantene, haloperidol)	Scăderea accentuată a tensiunii arteriale	Substanţele respective pot inversa efectul presor al adrenalinei Atenţie la asocieri
Hormoni tiroidieni	Posibilă apariţia de crize anginoase la cei cu insuficienţă coronariană	Adrenalina are singură acest efect; potenţare
Antiparkinsoniene	Diminuarea efectului antiparkinsonian	Adrenalina produce exagerarea tremurăturilor şi rigidităţii la bolnavi cu sindrom parkinsonian
Alfa-adrenolitice	Diminuarea sau inversarea efectului presor al adrenalinei	Blocarea receptorilor alfa-adrenergici face posibilă acţiunea adrenalinei numai asupra receptorilor beta
Cafeina Pentetrazol	Posibilă apariţia edemului pulmonar acut la doze mari de adrenalină	Creşterea presiunii pulmonare şi staza pulmonară produse de adrenalină; efectele sînt favorizate de cele două substanţe

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.IV (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
NORADRENALINA (Norartrinal) cu:		
Halotan Ciclopropan Cloroform	Vezi la adrenalină	Vezi la adrenalină
Antidepresive triciclice	Posibilă creşterea efectului presor al noradrenalinei	Antidepresivele au acţiune parasimpatolitică
Alcaloizi din Rauwolfia Guanetidină	Posibilă accentuarea efectului presor al NA	Organele efectoare lipsite de mediatori chimici sînt mai susceptibile la acţiunea acestora
Saluretice	Diminuarea efectului presor al noradrenalinei	Antagonism
Alfa-adrenolitice	Diminuarea sau suprimarea efectului presor al noradrenalinei	Antagonism
ISOPRENALINA (Bronhodilatin) cu:		
Adrenalina	Accentuarea efectelor stimulatoare cardiace	Sinergism. Nu se vor asocia
Alte simpatomimetice	Posibilă accentuarea efectelor simpatomimeticelor	Sinergism. Atenţie la doze
Propranolol	Diminuarea efectelor isoprenalinei	Blocarea receptorilor beta-adrenergici
AMFETAMINA (Benzedrin) şi derivaţi cu:		
Guanetidină Metildopa	Diminuarea efectului hipotensiv	Antagonism
Alcalinizante ale urinii	Accentuarea efectelor amfetaminei	Diminuarea excreţiei urinare datorită reabsorbţiei tubulare a amfetaminei în stare nedisociată

Tabelul 2.V

Interacţiuni ale substanţelor simpatolitice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ALFA-ADRENOLITICE (Tolazolin, Hydergine, DH-Ergotoxin, Redergine) cu:		
Adrenalină	Accentuarea efectului hipotensiv al alfa-adrenoliticelor	Inversarea acţiunii presoare a adrenalinei
Propranolol	În tratamentul feocromocitomului asocierea are ca rezultat evitarea creşterii marcate a tensiunii arteriale	Blocarea concomitentă a receptorilor alfa şi beta

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.VI

Interacţiunile medicamentelor narcotice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
NARCOTICE (în general) cu:		
Deprimante ale SNC (hipnotice, tranchilizante, neuroleptice, analgezice)	Accentuarea efectelor narcoticelor	Potenţare. Atenţie la doze
Etanol, hipnotice, opiacee (administrate anterior, cu instalarea toleranţei la acestea)	Diminuarea efectelor narcoticelor	Toleranţă încrucişată
Medicamente hipotensive (rezerpină, fenotiazine, IMAO etc.)	Accentuarea hipotensiunii	Potenţare, prin efect asupra SNC şi în periferie. Se întrerupe reserpina cu cel puţin 2 săptămîni înainte de narcoza cu eter
Saluretice	Accentuarea efectelor narcoticelor	Salureticele pot produce hipokaliemie, cu afectare a excitabilităţii SNC
Insulina	—	În narcoza chirurgicală la diabetici se va ţine seama că nevoia de insulină este crescută şi se va evita apariţia cetozei dar şi a hipoglicemiei
ETER cu:		
Propranolol	Posibilă apariţia unui efect deprimant cardiac	Potenţare
Tubocurarină	Accentuarea acţiunii curarizante	Eterul are acţiune proprie asupra plăcii motorii
HALOTAN ŞI CICLOPROPAN cu:		
Catecolamine (adrenalină, noradrenalină)	Posibilă apariţia tahicardiei şi fibrilaţiei ventriculare	Sensibilizarea fibrei miocardice pentru acţiunea catecolaminelor Nu se asociază
Tubocurarină	Accentuarea acţiunii curarizante	Potenţare
METOXIFLURAN (Pentran) cu:		
Tubocurarină	Accentuarea efectului curarizant	Potenţare
Catecolamine	Posibilă apariţia de aritmii cardiace, uneori fatale	Sensibilizarea miocardului pentru acţiunea catecolaminelor
Propranolol	Posibilă apariţia unui efect deprimant cardiac	Potenţare
Tetracicline	Creşterea riscului de nefrotoxicitate	—

Tabelul 2.VII

Interacţiunile alcoolului etilic

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ALCOOL cu:		
Disulfiram (Antalcol)	Dureri abdominale, vome, vasodilataţie periferică, hipotensiune arterială, tahicardie, stări confuzionale	Inhibiţia metabolizării alcoolului
Anticoagulante orale Fenitoina Izoniazida Tolbutamida Barbiturice Meprobamat	Diminuarea efectului specific al substanţelor respective la alcoolici cronici	Accelerarea metabolizării prin stimularea enzimelor microzomale hepatice
Anticoagulante orale Fenitoina Barbiturice Meprobamat	Accentuarea efectului specific al substanţelor respective în intoxicaţia acută cu alcool şi la nealcoolici	Diminuarea metabolizării. Pentru hipnotice şi tranchilizante şi sinergism pe SNC, pînă la comă sau deces
Diazepam	Accentuarea efectului deprimant asupra SNC	Sinergism
Neuroleptice	Accentuarea efectului deprimant asupra SNC pînă la comă sau deces	Sinergism
Cloramfenicol Mepacrina Clorpropamida Tolbutamida Metronidazol Nitroglicerina	Simptome de tip „disulfiram" (antabuz) de intensitate variabilă	Inhibiţia metabolizării alcoolului
Izoniazida	Accentuarea toxicităţii hepatice a izoniazidei	—
Fenformin	Acidoză lactică	Sinergism
Tolbutamida	Accentuarea efectului hipoglicemiant la ingestia de alcool îndeosebi pe nemîncate	Suprimarea gluconeogenezei
I.M.A.O.	Crize hipertensive	—
Salicilaţi	Sîngerări gastro-intestinale	Sinergism
Cloral hidrat	Prelungirea efectului hipnotic	Potenţare
Insulina	Accentuarea hipoglicemiei, modificări neurologice ireversibile	Alcoolul scade glicemia şi potenţează insulina

Tabelul 2.VIII

Interacţiunile medicamentelor hipnotice şi sedative

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
HIPNOTICE ŞI SEDATIVE (în general) cu:		
Substanţe deprimante ale SNC (narcotice, etanol, tranchilizante, neuroleptice etc.)	Accentuarea efectului deprimant asupra SNC	Adiţie sau potenţare Atenţie la doze

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2. VIII (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
BARBITURICE (Ciclobarbital, Dormital, Fenobarbital) cu:		
Etanol	Accentuarea efectului deprimant asupra SNC, în intoxicaţia alcoolică acută	Potenţare. Inhibiţia metabolizării hepatice a barbituricelor
	Diminuarea efectului inhibitor central la alcoolici cronici	Accentuarea metabolizării barbituricelor
Fenotiazine	Accentuarea efectelor deprimante centrale	Potenţare. Atenţie la doze
Hipnotice	Posibil accentuarea efectului deprimant asupra SNC	Potenţare
Derivaţi de benzodiazepină (Diazepam, Napoton, Oxazepam, Rudotel)	Accentuarea acţiunii barbituricelor	Potenţare
Fenitoina	În general efecte clinice puţin modificate	Fenobarbitalul diminuă acţiunea anticonvulsivantă a fenitoinei, scăzînd concentraţia sanguină a acesteia, prin inducţia enzimatică. Pe de altă parte, fenobarbitalul are efect convulsivant propriu
Antidepresive triciclice (Antideprin, Teperin, Sinequan)	Scăderea acţiunii antidepresive	Inducţia enzimelor microzomale
I.M.A.O.	Posibilă accentuarea efectelor barbituricelor	Inhibiţia enzimelor care metabolizează barbituricele
Nicetamida	Accentuarea efectului pentobarbitalului (experimental)	Inducţie enzimatică
Fenilbutazona	Diminuarea efectelor fenibutazonei	Inducţie enzimatică
Amidopirina	Posibile accidente neurologice la persoane suferind de porfirie acută (demielinizarea nervilor periferici)	—
	Accentuarea acţiunii deprimante pe SNC	Potenţare
Antihistaminice	Diminuarea efectelor antihistaminicelor	Inducţia enzimatică
	Eventual accentuarea efectului sedativ	Sinergism
Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant în circa o săptămînă după asociere	Inducţie enzimatică. Se vor corecta dozele anticoagulante, sub control de laborator. Se diminuă dozele după oprirea inductorului
Derivaţi de sulfoniluree	Prelungirea efectului barbituricelor	—
Alcalinizante ale urinii	Diminuarea efectelor barbituricelor (fenobarbital, barbital, amobarbital)	Grăbirea excreţiei renale prin diminuarea reabsorbţiei tubulare
Acetazolamida		
Tetracicline	Diminuarea efectului doxiciclinei (Vibramycin)	Inducţie enzimatică

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.VIII (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Hormoni steroizi	Diminuarea efectelor hormonilor	Inducție enzimatică
Griseofulvina	Diminuarea efectelor griseofulvinei	Inducție enzimatică
Insecticide clorurate	Diminuarea efectelor barbituricelor	Inducție enzimatică
Aneurina ac. nicotinic, biotina	Prelungirea efectelor barbituricelor	Întîrzierea metabolizării
CLORAL HIDRAT cu:		
Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducție enzimatică
I.M.A.O.	Accentuarea efectelor cloralului hidrat	Inhibiția enzimelor care metabolizează cloralul hidrat
GLUTETIMIDA (Noxyron) cu:		
Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant în circa o săptămînă	Inducția enzimatică. Se vor corecta dozele de anticoagulant sub control de laborator
METAQUALONA (Revonal) cu:		
Scopolamina	Posibilă prelungirea acțiunii scopolaminei	Potențare
Carbamazepin	Diminuarea efectelor deprimante	—
Antihistaminice, inhibitoare ale SNC	Accentuarea efectelor metaqualonei	Potențare

Tabelul 2.IX

Interacțiunile medicamentelor neuroleptice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
NEUROLEPTICE (în general) cu:		
Substanțe deprimante ale SNC (narcotice, hipnotice, sedative etc.)	Accentuarea efectului deprimant asupra SNC	Sinergism Atenție la doze
Antihipertensive	Hipotensiune accentuată	Sinergism. Se vor corecta dozele
I.M.A.O.	Accentuarea efectelor neurolepticelor	—
Nicotinamida	Posibilă mărirea efectelor clorpromazinei și reserpinei asupra SNC	Potențare

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2. IX (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
FENOTIAZINE (Clordelazin, Levomepromazin, Romtiazin, Tioridazin, Trifluoperazin, Lyogen, Majeptil, Moditen, Neuleptil, Plegomazin) și TIOXANTENE (Fluanxol), cu:		
Anticonvulsivante	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivantelor	Scăderea pragului convulsiv la persoane susceptibile
Morfină	Accentuarea efectului sedativ și analgezic	Sinergism. Util în terapeutică
Meperidină	Accentuarea efectului deprimant respirator și al celui sedativ	Potențare
Antiparkinsoniene	Diminuarea sau înlăturarea sindromului extrapiramidal produs de fenotiazine	Antagonism. Util în terapeutică
Reserpină	Accentuarea efectelor celor două grupe, îndeosebi hipotensiune	Potențare
Noramidopirin	Accentuarea efectului antipiretic, cu posibilitatea unei hipotermii severe	Potențare. Atenție
I.M.A.O.	Posibilă apariția de efecte extrapiramidale și hipertensiune	Sinergism
Antidepresive triciclice (Antideprin, Teperin, Sinequan)	Efecte favorabile în forme agitate ale depresiunilor. Posibilă accentuarea efectelor adverse extrapiramidale și apariția de hipotensiune și atropinism	Sinergism. Util în terapeutică
Pentetrazol	Posibilă apariția convulsiilor	Scăderea pragului convulsiv la persoane susceptibile
Picrotoxină		
Cortizon	Posibilă diminuarea efectelor clorpromazinei	Grăbirea eliminării
Androgeni	Posibilă accentuarea efectelor clorpromazinei	Întîrzierea eliminării
Piperazină	Accentuarea efectelor adverse extrapiramidale ale fenotiazinelor	Potențare; piperazina are acțiune centrală stimulatoare
Insecticide	Accentuarea efectelor insecticidelor	—

Tabelul 2.X

Interacțiunile medicamentelor tranchilizante

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
TRANCHILIZANTE (Diazepam, Hidroxizin, Meprobamat, Napoton, Oxazepam, Rudotel), cu:		
Deprimante ale SNC (alcool, narcotice, barbiturice, hipnotice, sedative etc.)	Accentuarea efectului deprimant asupra SNC	Sinergism. Atenție la doze
I.M.A.O.	Accentuarea efectelor tranchilizantelor	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.X (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
MEPROBAMAT cu:		
Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţie enzimatică
BENZODIAZEPINE (Diazepam, Oxazepam, Napoton, Rudotel) cu:		
Antidepresive triciclice	Accentuarea efectului sedativ şi fenomene de atropinism	Sinergism
CLORDIAZEPOXID (Napoton) cu:		
Anticoagulante de sinteză	Modificarea variabilă a efectului anticoagulant	—
A.C.T.H.	Clordiazepoxidul împiedică eozinopenia produsă de ACTH	—
Amitriptilina	Încoordonare motorie	—
DIAZEPAM cu:		
Anticonvulsivante	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivant	Coborîrea pragului convulsivant

Tabelul 2.XI

Interacţiunile medicamentelor anticonvulsivante

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ANTICONVULSIVANTE (în general) cu:		
Diazepam	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivantelor	Poate fi necesară creşterea dozelor de anticonvulsivante
Fenotiazine Tioxantene Alcaloizi din Rauwolfia	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivantelor	Coborîrea pragului convulsivant la persoane susceptibile
Antidepresive triciclice	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivantelor	Poate fi necesară modificarea dozelor anticonvulsivantelor
I.M.A.O.	Influenţă variabilă asupra pragului convulsivant	—
Inhibitoare ale anhidrazei carbonice	Accentuarea efectului anticonvulsivant	Potenţare
BARBITURICE ANTICONVULSIVANTE cu:		
Anticoagulante	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţia enzimelor care metabolizează anticoagulantele
Progestative de sinteză	Diminuarea efectelor barbituricelor	Inducţie enzimatică

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XI (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
FENITOINA cu:		
Fenobarbital	Efect variabil asupra acţiunii anticonvulsivante	Fenobarbitalul accelerează metabolizarea fenitoinei prin inducţie enzimatică, dar are acţiune anticonvulsivantă proprie
Etanol	Efect anticonvulsivant diminuat la alcoolici cronici. Efect anticonvulsivant accentuat în intoxicaţia acută cu alcool	Accentuarea metabolizării fenitoinei Diminuarea metabolizării fenitoinei
Ac. acetilsalicilic	Accentuarea efectului anticonvulsivant	Apare la doze mari de aspirină
Fenilbutazonă Sulfafenazol Feniramidol	Accentuarea efectului anticonvulsivant	Inhibiţia metabolizării fenitoinei
zonia zid (H.I.N.) Ac. p.aminosalicilic (P.A.S.)	Accentuarea efectului anticonvulsivant şi a efectelor adverse ale fenitoinei	Inhibiţia metabolizării fenitoinei. Se va încerca menţinerea concentraţiei plasmatice de fenitoină la 10—20 μg/ml prin determinări de laborator după o săptămînă de la începutul asocierii
Hidrocortizon	Diminuarea efectului hidrocortizonului	Stimularea metabolizării hidrocortizonului prin inducţie enzimatică
Cloramfenicol	Creşterea toxicităţii fenitoinei	Inhibiţia metabolizării
Anticoagulante cumarinice	Accentuarea efectului anticoagulant şi al celui anticonvulsivant	Deplasarea anticoagulantelor de pe proteinele plasmatice; inhibiţia metabolizării fenitoinei
Disulfiram	Accentuarea efectului anticonvulsivant	Inhibiţia metabolizării fenitoinei
FENACEMID cu:		
Etotoina	Posibilă apariţia unor simptome paranoide	—
Alte anticonvulsivante	Se asociază cu prudenţă la persoane alergizate	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XII

Interacţiunile medicamentelor antiparkinsoniene

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ANTIPARKINSONIENE (în general) cu:		
Fenotiazine Tioxantene Alcaloizi din Rauwolfia Haloperidol	Antiparkinsonienele diminuă sau înlătură sindromul extrapiramidal care apare la administrarea de doze mari din substanţele menţionate	Antagonism. Util în terapeutică
Parasimpatomimetice	Accentuarea efectelor de tip colinergic	Sinergism. Atenţie la doze
AMANTADINA (Viregyt) cu:		
Simpatomimetice Anorexigene Etanol Psihotrope	Posibile efecte adverse la nivelul SNC	—
LEVODOPA (L-Dopa) cu:		
I.M.A.O.	Crize de hipertensiune arterială	Creşterea stocării şi eliberării dopaminei şi noradrenalinei
Fenotiazine	Diminuarea efectului antiparkinsonian	—
Piridoxina (Vitamina B_6)	Diminuarea efectului antiparkinsonian	Accentuarea decarboxilării levodopa-ei în periferie

Tabelul 2.XIII

Interacţiunile medicamentelor miorelaxante

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
MEFENESINA cu:		
Barbiturice	Posibilă apariţia unui efect sedativ marcat şi deprimare respiratorie	Sinergism
CLORZOXAZONA cu:		
Hidroxizina	Diminuarea acţiunii miorelaxante a zoxazolaminei	Inducţie enzimatică

Tabelul 2.XIV

Interacţiunile medicamentelor analgezice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
MORFINA ŞI MORFINOMIMETICE cu:		
Medicamente deprimante ale centrului respirator (narcotice, barbiturice, fenotiazine, hipnotice)	Accentuarea deprimării respiraţiei	Efect sinergic asupra centrului respirator

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XIV (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Nalorfină Levalorfan Pentazocină	Diminuarea sau înlăturarea efectului deprimant respirator al morfinei	Efect antagonist prin analogia structurală. Nalorfina se foloseşte ca antidot în intoxicaţia acută cu morfină
Reserpină	Diminuarea efectului analgezic	Scăderea catecolaminelor cerebrale prin reserpină
I.M.A.O.	Accentuarea acţiunii deprimante centrale a morfinei	Inhibiţia metabolizării catecolaminelor
Anticoagulante de sinteză	Creşterea efectului anticoagulantelor după tratament prelungit cu morfină şi derivaţi	—
Amfetamina	Accentuarea efectului analgezic al morfinei şi meperidinei	Potenţare
Insulina	Accentuarea efectului analgezic al morfinei şi meperidinei	Creşterea concentraţiei analgezicelor în creier

Tabelul 2.XV

Interacţiunile medicamentelor analgezice-antipiretice, antiinflamatoare şi antireumatismale

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
DERIVAŢI DE ACID SALICILIC (Acid acetilsalicilic, Antinevralgic, Fasconal, Saldoren, Salicilamid, Salicilat de sodiu), cu:		
Alcalinizante ale urinii	Diminuarea îndeosebi a duratei şi mai puţin a intensităţii acţiunii salicilaţilor	Accelerarea eliminării urinare a salicilaţilor
Acid p-aminobenzoic (APAB)	Accentuarea efectului salicilaţilor	Diminuarea excreţiei renale şi a metabolizării
Anticoagulante de sinteză	Accentuarea acţiunii anticoagulante cu eventuale complicaţii hemoragice	Salicilaţii au acţiune hipoprotrombinizantă, asemănătoare cu anticoagulantele de sinteză Efectul apare la doze de salicilaţi peste 1g/zi
Fenobarbital	Diminuarea acţiunii salicilaţilor	Inducţia enzimelor care metabolizează salicilaţii
Fenitoina	Aspirina în doze mari accentuează efectul fenitoinei	Sinergism
Fenilbutazona	Creşterea incidenţei ulcerului gastric şi fenomenelor gastrice	Acţiune sinergică la nivelul mucoasei gastrice
Uricozurice (Probenecid)	Diminuarea acţiunii uricozurice	Antagonism competitiv la nivelul sistemului de transport activ tubular. Nu se vor asocia
Spironolactona (Aldactone)	Diminuarea excreţiei urinare a sodiului	—
Acid p-aminosalicilic (P.A.S.)	Accentuarea efectelor adverse (salicilism)	Sinergism

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XV (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Derivaţi de sulfoniluree (Cicloral, Tolbutamid, Daonil, Glurenorm)	Accentuarea acţiunii hipoglicemiante	Deplasarea sulfinilureelor de pe moleculele proteice sanguine şi acţiune proprie hipoglicemiantă a salicilaţilor. Atenţie la doze
Corticosteroizi	Creşterea incidenţei ulcerelor gastrice şi fenomenelor gastritice. Tendinţă la hemoragii	Acţiune sinergică la nivelul mucoasei gastrice
Metotrexat	Creşterea efectelor şi toxicităţii metotrexatului	Deplasarea metotrexatului de pe moleculele proteice sanguine. Atenţie la doze
DERIVAŢI DE PIRAZOLONĂ (Aminofenazonă, Antidoren, Antimigrin, Codamin, Saldoren) cu:		
Substanţe inhibitoare ale măduvei hematopoietice	Posibilă creşterea incidenţei efectului leucopenizant	Sinergism
Derivaţi de benzodiazepină	Diminuarea efectelor amidopirinei	Accentuarea metabolizării
Fenobarbital	Diminuarea efectelor amidopirinei	Scurtarea timpului de înjumătăţire prin grăbirea metabolizării
FENACETINA cu:		
Fenobarbital	Diminuarea efectelor fenacetinei	Activarea metabolizării
PARACETAMOL cu:		
Anticoagulante de sinteză	Accentuarea acţiunii anticoagulante	Sinergism
NORAMIDOPIRINA (Algocalmin) cu:		
Clorpromazin	Accentuarea acţiunii antipiretice cu hipotermie uneori intensă	—
DERIVAŢI DE PIRAZOLIDINĂ (Fenilbutazonă, Alindor, Fehinizon, Ketazon, Perclusone, Rheopyrin, Reumanol, Tomanol), cu:		
Antidepresive triciclice (Antideprin, Sinequan, Teperin)	Diminuarea acţiunii fenilbutazonei	Inhibiţia absorbţiei intestinale a fenilbutazonei
Fenitoină	Accentuarea acţiunii anticonvulsivante a fenitoinei	Inhibiţia metabolizării fenitoinei
Salicilaţi	A se vedea la salicilaţi	—
Diuretice	Diminuarea efectului diuretic	Fenilbutazona produce reţinerea apei şi sodiului
Antimalarice de sinteză (clorochin, hidroxiclorochin)	Creşterea incidenţei efectelor secundare cutanate	—
Anticoagulante de sinteză	Accentuarea acţiunii anticoagulante	Deplasarea anticoagulantelor de pe serumalbumine. Atenţie la doze

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2. XV (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Hipoglicemiante (insulină, sulfoniluree)	Accentuarea acţiunii hipoglicemiante	Deplasarea hipoglicemiantelor de pe moleculele proteice sanguine şi modificarea excreţiei renale a acestora. Atenţie la doze
Metandrostenolon	Accentuarea efectelor oxifenbutazonei	Creşterea nivelului plasmatic al oxifenbutazonei
Sulfamide antibacteriene	Accentuarea acţiunii sulfamidelor	—
Antiacide alcalinizante gastrice	Absorbţie diminuată la nivelul stomacului	În mediul alcalin fenilbutazona este în parte disociată, puţin liposolubilă
INDOMETACIN cu:		
Anticoagulante de sinteză	Accentuarea acţiunii anticoagulante	Deplasarea anticoagulantelor de pe proteinele sanguine
Anticonvulsivante. Antiparkinsoniene	Diminuarea efectelor acestor substanţe	Indometacina agravează prin efect propriu starea epilepticilor şi parkinsonienilor
Probenecid	Accentuarea şi prelungirea acţiunii indometacinei	Interferarea cu excreţia renală a indometacinei. Acţiunea uricozurică a probenecidului nu este influenţată
COLCHICINA cu:		
Deprimante ale SNC	Accentuarea efectelor deprimantelor SNC	Creşterea sensibilităţii la acţiunea deprimantelor SNC
Simpatomimetice	Accentuarea acţiunii simpatomimeticelor	Sinergism
Ciancobalamina	Diminuarea acţiunii vitaminei B_{12}	Colchicina interferă cu absorbţia ciancobalaminei din tubul digestiv

Tabelul 2.XVI

Interacţiunile medicamentelor antidepresive

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ANTIDEPRESIVE TRICICLICE (imipramina-Antideprin, amitriptilina-Teperin, doxepina-Sinquan) cu:		
Etanol	Accentuarea efectelor ambelor tipuri de medicamente	Sinergism
Barbiturice	Diminuarea efectului antidepresiv	Inducţie enzimatică
Derivaţi de fenotiazină	Efecte favorabile în forme agitate de depresiune. Posibilă accentuarea efectelor adverse extrapiramidale	Sinergism

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XVI (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Reserpină	Blocarea sau inversarea efectului depresiv al reserpinei	—
Anticonvulsivante	Doze mari de substanțe triciclice pot precipita convulsiile	Scăderea pragului convulsivant. Este necesară modificarea dozelor de anticonvulsivante
Antiparkinsoniene	Accentuarea acțiunii anticolinergice a celor două grupe de substanțe	Sinergism. Atenție la doze
I.M.A.O.	Asocierea produce efecte anticolinergice (fenomene toxice de tip atropinic, tremurături, convulsii, delir, hipotensiune, hiperpirexie)	Antidepresivele triciclice nu se vor administra concomitent sau înainte de 2 săptămîni de la întreruperea I.M.A.O.
Amfetamina	Accentuarea efectelor amfetaminei	Potențare
Fenilbutazonă	Diminuarea efectelor fenilbutazonei	Inhibiția absorbției intestinale a fenilbutazonei prin imipramină și desipramină
Noradrenalină Adrenalină	Accentuarea efectului hipertensiv	Împiedicarea recaptării aminelor de către terminațiile simpatice. Nu se vor asocia
Anticolinergice	Accentuarea acțiunii anticolinergice	Sinergism
Hipotensive (benzotiazine, fenotiazine, vasodilatatoare)	Accentuarea acțiunii hipotensive	Antidepresivele triciclice pot produce hipotensiune ortostatică. Atenție la doze
Guanetidină	Diminuarea efectului antihipertensiv al guanetidinei, uneori abolirea lui	Împiedicarea captării guanetidinei de către terminațiile simpatice
Metildopa	Diminuarea efectului antihipertensiv	Antagonism
Medicația tiroidiană	Accentuarea efectelor celor două tipuri de medicamente	—
I.M.A.O.* cu:		
Etanol	Accentuarea efectelor etanolului	Sinergism
Narcotice	Accentuarea efectelor hipotensiv și deprimant central al narcoticelor	—
Barbiturice și alte deprimante hipnotice, sedative tranchilizante	Accentuarea efectelor deprimante cu hipotensiune arterială, șoc, comă	Potențare
Fenotiazine	Posibilă apariția hipotensiunii; creșterea reacțiilor extrapiramidale	Potențare
Alcaloizi din Rauwolfia	Apariția de efecte de tip simpatomimetic	Inhibiția metabolizării catecolaminelor și serotoninei eliberate de reserpină

* Efectele adverse pot apare pînă la 2 săptămîni de la ultima administrare a I.M.A.O.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XVI (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Anticonvulsivante	Modificarea variabilă a pragului convulsivant de către IMAO	Este necesară revederea dozelor de anticonvulsivante
Antiparkinsoniene	Accentuarea efectelor antiparkinsoniene	Sinergism
Levodopa (L-Dopa)	Crize de hipertensiune arterială	Creşterea stocării şi eliberării dopaminei şi noradrenalinei
Petidina (Mialgin)	Hipertensiune arterială sau hipotensiune şi coma. Hiperpirexie	—
Antidepresive triciclice	Asocierea poate produce efecte anticolinergice, tremurături, convulsii, delir, hipertensiune arterială, hiperpirexie	Sinergism. Nu se vor asocia
Analeptice	Posibilă apariţia unor efecte stimulante centrale şi presoare	Potenţare
Cafeină	Posibilă apariţia unui efect hipertensiv	Potenţare
Amfetamină şi derivaţi	Posibilă apariţia unui efect hipertensiv	Potenţare
Amine simpatomimetice	Posibilă apariţia unui efect sever hipertensiv cu cefalee intensă, dureri toracice, aritmii cardiace, exitus	Potenţare. IMAO împiedică metabolizarea catecolaminelor. Asocierea interzisă
Propranolol	Posibilă apariţia unor efecte intense alfa-adrenergice	Potenţarea efectelor alfa în condiţiile blocării receptorilor beta-adrenergici
Ganglioplegice	Accentuarea efectului ganglioplegicelor	Potenţare prin prezenţa unor concentraţii crescute de catecolamine în condiţiile blocării mecanismelor compensatoare vagale
Cocaina Procaina	Accentuarea efectelor cocainei şi procainei	—
Antihistaminice	Creşterea efectelor antihistaminicelor	Inhibiţia metabolizării
Hipotensive	Accentuarea efectului hipotensiv	Potenţare. Atenţie la doze
Metildopa	Posibilă apariţia unui efect hipertensiv, cefalee etc.	—
Diuretice tiazidice	Accentuarea efectului hipotensiv	Potenţare
Hipoglicemiante (insulina şi substanţe de sinteză)	Accentuarea efectului hipoglicemiant	—
Alimente care conţin tiramină (brînzeturi fermentate, ficat prăjit, cafea, bere, heringi conservaţi, extracte de drojdie de bere, ciocolată, smochine conservate, stafide)	Hipertensiune arterială, cefalee, aritmii cardiace, hiperexcitabilitate	Potenţarea efectului aminelor simpatomimetice conţinute în aceste alimente

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XVII

Interacţiunile medicamentelor anestezice locale

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ANESTEZICE LOCALE (în general) cu:		
Substanţe deprimante ale SNC	Accentuarea acţiunii anestezice locale	Potenţare
Vasoconstrictoare, ocitocice	Vasoconstrictoarele administrate pentru combaterea efectului hipotensor al anest. locale, în asistenţa obstetricală împreună cu ocitocice, pot produce hipertensiune persistentă	Potenţare
PROCAINA cu:		
I.M.A.O.	Creşterea efectelor procainei	—
Succinilcolina	Accentuarea efectului celor două substanţe	Potenţare prin competiţie pentru pseudo-colinesterază, care metabolizează ambele substanţe. Atenţie la doze
Hipotensive	Accentuarea efectului hipotensiv	Potenţare. Procaina are efect vasodilatator, evident cînd se administrează i.v.
Digitalice	Posibilă apariţia unor tulburări cardiace	Procaina influenţează conducerea în fasciculul His şi perioada refractară a miocardului
Meprobamat	Accentuarea efectelor procainei	Inhibiţia hidrolizei procainei
Amitriptilină (Teperin)	Accentuarea acţiunii anestezice locale	Potenţare

Tabelul 2.XVIII

Interacţiunile medicamentelor curarizante

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
TUBOCURARINA cu:		
Narcotice (eter, ciclopropan, halotan, metoxifluran)	Accentuarea efectelor tubocurarinei cu deprimarea respiraţiei	Narcoticele volatile au efect propriu de împiedicare a depolarizării plăcii motorii rezultînd un sinergism. Dozele tubocurarinei trebuie reduse la 2/3—1/2
Clorpromazina	Accentuarea efectelor tubocurarinei	Potenţare
Anticolinesterazice (neostigmină, edrofoniu etc.)	Diminuarea sau înlăturarea efectelor tubocurarinei. La doze mari de anticolinesterazice rezultă accentuarea paraliziei	Antagonism prin creşterea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii. Antidot. Dozele mari de anticolinesterazice produc bloc prin prelungirea depolarizării

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XVIII (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Chinidina	Accentuarea efectelor tubocurarinei	Sinergism
Saluretice	Accentuarea efectelor tubocurarinei	Salureticele produc diminuarea concentraţiei potasiului. Acest ion intervine în fenomenele electrice de membrană, fiind indispensabil în transmiterea neuromusculară
Antibiotice aminoglicozide (streptomicină, gentamicină, neomicină, kanamicină). Polimixina B (inj.)	Accentuarea efectelor tubocurarinei	Antibioticele au efect curarizant propriu (prin împiedicarea depolarizării şi diminuarea eliberării acetilcolinei la terminaţiile nervoase)
Amfotericina B	Accentuarea efectului curarizant	Hipokaliemie
Anticolinergice Antihistaminice	Diminuarea unor efecte adverse ale tubocurarinei, datorită eliberării histaminei	Antagonism
Săruri de potasiu	Diminuarea sau înlăturarea efectelor curarizante	Potasiul intervine în transmiterea neuromusculară a influxului
Beta-adrenolitice	Posibilă modificarea efectului tubocurarinei	—
SUCCINILCOLINA cu:		
Levomepromazina	Scăderea tensiunii arteriale şi accentuarea efectelor asupra SNC	Potenţare. Atenţie la doze
Antidepresive triciclice	Diminuarea efectelor succinilcolinei	Antagonism
Sulfat de magneziu	Accentuarea efectelor succinilcolinei	Acţiune proprie a ionilor de magneziu asupra plăcii motorii
Procaina	Procaina i.v. accentuează efectele succinilcolinei	Competiţie pentru pseudo-colinesterază care metabolizează ambele substanţe. Atenţie la doze
Anticolinesterazice (Neostigmina)	Posibilă accentuarea efectelor succinilcolinei	Anticolinesterazicele favorizează acumularea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii, rezultînd un sinergism de adiţie
Chinidina	Posibilă accentuarea efectelor succinilcolinei	—
Antibiotice aminoglicozide (streptomicină, gentamicină, kanamicină). Polimixina B (inj.)	Accentuarea efectului curarizant	Potenţare
Beta-adrenolitice	Posibilă modificarea efectului succinilcolinei	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XIX

Interacţiunile medicamentelor antihistaminice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ANTIHISTAMINICE (în general) cu:		
Deprimante SNC (narcotice, hipnotice, sedative, tranchilizante, alcool)	Accentuarea efectelor deprimante centrale	Sinergism. Atenţie la doze
Fenotiazine	Accentuarea efectului sedativ, atropinism	Sinergism
I.M.A.O.	Accentuarea efectelor antihistaminicelor, atropinism	Inhibiţia metabolizării
Anticolinergice	Accentuarea efectelor anticolinergice, atropism	Sinergism. Atenţie la doze
Reserpină	Accentuarea efectului sedativ	Sinergism
Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţie enzimatică
Steroizi (androgeni, progesteron)	Diminuarea efectului steroizilor	Inducţie enzimatică

Tabelul 2.XX

Interacţiunile medicamentelor antitusive şi antiastmatice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
CLOFEDANOL (Calmotusin) cu:		
Deprimante sau stimulante ale sistemului nervos central	Influenţarea variabilă a efectelor asupra SNC	Se recomandă prudenţă în asociere
EFEDRINA, TEOFILINA cu:		
Clordiazepoxid	Accentuarea efectului bronhodilatator	Potenţare
PREDNISOLON cu:		
Hidroxizina	Accentuarea efectului antiastmatic	Potenţare; hidroxizina acţionează tranchilizant, antihistaminic, anticolinergic
DERIVAŢI XANTINICI (Teofilină, Miofilină) cu:		
Simpatomimetice	Posibilă apariţia efectelor excitante asupra SNC	Sinergism
Anticoagulante de sinteză	Modificarea efectului anticoagulant	Interacţiunea se manifestă la doze mari de xantine

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXI

Interacţiunile medicamentelor cardiotonice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
GLICOZIZI DIGITALICI (Castrozid, Deslanosid, Digitalină, Digitalis, Digoxin, Lanatozid C, Nidacil, Cedilanide, Strofantină), cu:		
Simpatomimetice	Creşterea tendinţei la aritmii cardiace	Accentuarea efectului batmotrop pozitiv. Atenţie deosebită la asocieri
Alcaloizi din Rauwolfia (Hiposerpil, Hipazin)	Accentuarea bradicardiei	Sinergism
Guanetidina	Accentuarea efectului bradicardizant al digitalicelor	Diminuarea tonusului simpatic prin guanetidină
Chinidina	Posibilă apariţia unor efecte adverse cardiace	—
Amfotericina B	Creşterea efectelor adverse ale digitalicelor	Hipokaliemie
Colestiramina (Questran)	Diminuarea efectelor digitoxinei	Scăderea absorbţiei intestinale
Fenitoina	Diminuarea efectelor digitoxinei	Inducţia enzimelor microzomale
Fenobarbital	Diminuarea efectelor digitalicelor	Inducţia enzimelor microzomale
Fenilbutazona Oxifenbutazona	Diminuarea efectelor digitalicelor	Inducţia enzimelor microzomale. Reţinerea sodiului şi apei

Tabelul 2.XXII

Interacţiunile medicamentelor antiaritmice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
CHINIDINA cu:		
Anticoagulante	Accentuarea efectului anticoagulant	Diminuarea sintezei protrombinei în ficat de către chinidină
Curarizante (antidepolarizante şi cele prin prelungirea depolarizării)	Accentuarea acţiunii curarizante	Potenţare
Alcaloizi din Rauwolfia	Posibilă apariţia aritmiilor cardiace	—
PROPRANOLOL cu:		
Narcotice (eter, cloroform)	Accentuarea efectelor deprimante cardiace ale narcoticelor	Potenţare
Reserpină	Diminuarea globală a tonusului funcţional simpatic	Blocarea concomitentă a activităţii receptorilor alfa şi beta adrenergici
I.M.A.O.	Efecte de tip alfa-adrenergic	Propranololul nu se va administra concomitent sau timp de 2 săptămîni de la întreruperea I.M.A.O.
Substanţe hipoglicemiante	Accentuarea hipoglicemiei	Blocarea prin propranolol a mecanismelor compensatoare hiperglicemiante

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXIII

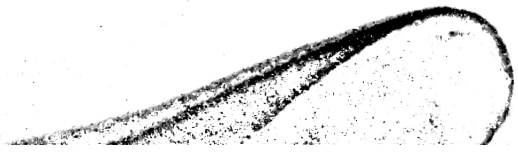
Interacţiunile medicamentelor antihipertensive

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ANTIHIPERTENSIVE (în general) cu:		
Narcotice	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv	Potenţare prin mecanisme diferite. Atenţie!
Simpatomimetice Anorexigene	Diminuarea efectului hipotensiv	Antagonism
Saluretice Fenotiazine I.M.A.O. Vasodilatatoare periferice	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv	Medicamentele din grupele respective au acţiune hipotensivă proprie, care poate potenţa pe aceea a hipotensivelor propriu-zise. Atenţie la doze!
Fenilbutazona Corticosteroizi	Diminuarea efectului hipotensiv	Fenilbutazona şi corticosteroizii reţin sodiul şi apa, diminuînd reactivitatea muşchilor vasculari la hipotensive. Atenţie la doze
ALCALOIZI DIN RAUWOLFIA (Hiposerpil, Hipazin) cu:		
Narcotice	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv	Potenţare. Administrarea reserpinei se va întrerupe cu cel puţin 2 săptămîni înainte de o narcoză
Anticonvulsivante	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivantelor	Reserpina coboară pragul convulsiv la persoane susceptibile
Antidepresive triciclice	Posibilă blocarea sau inversarea efectului deprimant al reserpinei	Antagonism
Fenilbutazonă Corticosteroizi	Diminuarea efectului hipotensiv al reserpinei. Accentuarea efectului hipersecretor gastric şi ulcerigen	Fenilbutazona şi corticosteroizii produc reţinerea sodiului şi apei şi diminuarea reactivităţii muşchilor vasculari la hipotensive. Toate cele trei grupe de substanţe sînt ulcerigene
Noradrenalină	Posibilă creşterea efectului hipertensiv al noradrenalinei	Diminuarea rezervelor mediatorilor chimici face organele efectoare mai sensibile la acţiunea acestora
Propranolol	Efecte variabile, în general accentuarea hipotensiunii şi a acţiunii inhibitoare centrale	Propranololul poate scădea tensiunea arterială prin diminuarea debitului cardiac. Blocarea β-receptorilor adrenergici produce efecte inhibitoare centrale
Digitalice	Accentuarea efectului bradicardizant	Sinergism. Atenţie la doze
Chinidina	Posibilă apariţia de aritmii cardiace	Sinergism
Guanetidină	Accentuarea hipotensiunii ortostatice şi bradicardiei. Posibilă apariţia de depresiuni psihice	Sinergism

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2. XXIII (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
GUANETIDINA cu:		
Narcotice	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv pînă la colaps	Sinergism. Administrarea guanetidinei se va întrerupe cu cel puţin 2 săptămîni înainte de intervenţia chirurgicală
Fenotiazine	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv	Sinergism. Atenţie la doze
Etanol	Accentuarea hipotensiunii ortostatice	Sinergism
Amfetamine	Posibilă diminuarea efectului hipotensiv al guanetidinei şi uneori chiar hipertensiune	Antagonism; amfetaminele au acţiune hipertensivă
Metilfenidat	Posibilă diminuarea efectului hipotensiv al guanetidinei şi uneori chiar hipertensiune	Antagonism
Antidepresive triciclice	Posibilă antagonizarea efectului hipotensiv al guanetidinei	Antagonism
I.M.A.O.	Modificări variabile a acţiunii guanetidinei	Guanetidina nu se va administra asociată sau în prima săptămînă după întreruperea I.M.A.O.
Noradrenalina	Accentuarea efectului hipertensiv al noradrenalinei	Diminuarea rezervelor mediatorilor chimici face organele efectoare mai sensibile la acţiunea acestora. Guanetidina nu se administrează la bolnavi cu feocromocitom
Efedrină	Posibilă diminuarea efectului hipotensiv al guanetidinei	Efedrina are acţiune hipertensivă (antagonism)
Alcaloizi din Rauwolfia	Posibilă accentuarea hipotensiunii ortostatice, bradicardiei, depresiunii psihice	Sinergism
Vasopresoare	Posibilă creşterea incidenţei aritmiilor cardiace	Sinergism
Hipoglicemiante	Accentuarea efectului hipoglicemiant	—
DIHIDRALAZINA (Hipopresol, Hipazin), cu:		
Adrenalina	Diminuarea efectului hipertensiv al adrenalinei	Antagonism
METILDOPA (Dopegyt) cu:		
Antidepresive triciclice	Diminuarea efectului hipotensiv	Antagonism
Amfetamina	Diminuarea efectului hipotensiv	Antagonism; amfetamina are efect hipertensiv
I.M.A.O.	Posibilă apariţia de cefalee şi hipertensiune	—



Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2. XXIII (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Noradrenalina	Accentuarea efectului presor al noradrenalinei	Diminuarea mediatorilor chimici face organele efectoare mai sensibile la acţiunea acestora
Saluretice	Accentuarea efectului hipotensiv. Diminuarea edemelor şi creşterii ponderale produse de metildopa	Potenţare; salureticele au efect hipotensiv propriu. Antagonism în privinţa efectelor asupra excreţiei apei şi electroliţilor. Asociere utilă în terapeutică

Tabelul 2.XXIV

Interacţiunile medicamentelor coronarodilatatoare

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
NITRIŢI (Nitroglicerină) cu:		
Etanol	Accentuarea efectului hipotensiv al nitriţilor	Sinergism
Noradrenalina	Diminuarea efectelor nitriţilor	Antagonism
Hipotensive	Posibilă apariţia unui efect hipotensiv sever	Potenţare
PRENILAMINA (Agozol) cu:		
Hipotensive	Accentuarea efectului hipotensiv	Prenilamina are acţiune proprie hipotensivă prin efect vasodilatator musculotrop şi β-adrenolitic
Reserpină	Accentuarea efectului bradicardizant	Prenilamina are efect beta-adrenolitic
DIPIRIDAMOL (Persantin) cu:		
Digitalice	Dipiridamolul ar accentua efectele digitalicelor	—

Tabelul 2.XXV

Interacţiunile medicamentelor anticoagulante

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
DERIVAŢI DE CUMARINĂ (Trombostop) cu:		
Medicamente hipnotice (barbiturice, glutetimida)	Diminuarea efectului anticoagulant în circa o săptămînă de la asociere	Activarea enzimelor care metabolizează anticoagulantele. Se vor mări dozele de anticoagulant sub control de laborator frecvent. După întreruperea inductorilor se vor scădea dozele de anticoagulant

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXV (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Medicamente narcotice	Accentuarea efectului anticoagulant	—
Alcool	Diminuarea efectului anticoagulant la alcoolici cronici	Accentuarea metabolizării
	Accentuarea efectului anticoagulant în intoxicația acută cu alcool	Diminuarea metabolizării
Meprobamat	Diminuarea efectului anticoagulant	Activarea enzimelor care metabolizează anticoagulantele
Clordiazepoxid Diazepam	Modificări variabile ale efectului anticoagulant, frecvent diminuare	—
Fenitoină	Accentuarea acțiunii anticonvulsivante și a efectelor adverse ale fenitoinei; accentuarea efectului anticoagulant	Inhibiția enzimelor care metabolizează fenitoina și creșterea nivelului plasmatic a acesteia; deplasarea anticoagulantelor de pe proteinele plasmatice
Chinidina	Accentuarea acțiunii anticoagulante	Sinergism
Derivați xantici	Doze mari de xantine pot modifica efectul anticoagulant	—
Metilfenidat (Centedrin)	Accentuarea efectului anticoagulant	Inhibiția metabolizării anticoagulantelor
Paracetamol	Accentuarea efectului anticoagulant	Inhibiția metabolizării
Antiinflamatoare (fenilbutazonă, oxifenbutazonă, indometacin, salicilați)	Accentuarea efectului anticoagulant, creșterea riscului de hemoragie	Deplasarea anticoagulantelor de pe proteinele plasmatice, cu creșterea fracțiunii libere. Atenție la doze. Se poate folosi Brufen cu riscuri mai mici de accidente hemoragice
Antiacide alcalinizante	Diminuarea efectului anticoagulant	În mediul alcalin derivații de cumarină sînt în parte disociați, formă puțin liposolubilă
Antihistaminice	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducție enzimatică
Colestiramină	Diminuarea efectului anticoagulant	Inhibiția sau întîrzierea absorbției. Diminuarea absorbției vit. K. Anticoagulantele se vor administra cu cel puțin o oră înaintea colestiraminei
Corticosteroizi, A.C.T.H.	Pot modifica efectul anticoagulant	—
Tolbutamida Clorpropamida	Accentuarea efectului hipoglicemiant după cîteva zile de asociere	Inhibiția metabolizării cumarinicelor. Atenție la doze!
Cloramfenicol	Accentuarea efectului anticoagulant după asociere de cîteva zile	Inhibiția enzimelor microzomale. Atenție la doze!
Propiltiouracil	Accentuarea efectului anticoagulant	—

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Sulfamide cu acţiune de lungă durată (Sulfametin)	Accentuarea acţiunii antibacteriene şi a efectelor adverse	Deplasarea sulfamidelor de pe proteinele plasmatice
Griseofulvina	Diminuarea efectului anticoagulant în circa o săptămînă	Inducţia enzimelor care metabolizează anticoagulantele. Se vor ajusta dozele sub control de laborator frecvent
Hipocolesterolemiante (Clofibrat)	Accentuarea efectului anticoagulant după cîteva zile de asociere	Diminuarea metabolizării cumarinicelor. Se vor reduce dozele de cumarinice sub control de laborator frecvent
Tripsina şi chimotripsina	Pot modifica efectul anticoagulant	—
Vitamina E	Accentuarea efectului anticoagulant	—
Disulfiram	Accentuarea efectului anticoagulant	Interferenţă cu biotransformarea
DERIVAŢI DE CUMARINĂ SAU INDANDIONĂ cu:		
Antibiotice cu spectru larg Neomicina	Accentuarea efectului anticoagulant	Diminuarea sintezei vitaminei K în intestin
Glutetimidă (Noxyron)	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţia enzimelor microzomale
Clofibrat	Accentuarea efectului anticoagulant	Deplasarea de pe proteinele plasmatice. Este necesară reducerea dozei anticoagulantelor la 1/3 sau 1/2
Cloral hidrat	Accentuarea efectului anticoagulant	Deplasarea de pe proteinele plasmatice
Heparină	Accentuarea efectului anticoagulant	Potenţare
Dextrotiroxină Hormoni tiroidieni nat.	Accentuarea efectului anticoagulant	Creşterea afinităţii pentru receptori. Iniţial doza de anticoagulant trebuie redusă la 1/3, apoi reglată după necesităţi
Medicamente anabolizante Androgeni	Accentuarea efectului anticoagulant	Potenţare
Progestative de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant	Creşterea activităţii unor factori coagulanţi
Estrogeni	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţie enzimatică
Antineoplazice	Accentuarea efectului anticoagulant	Deprimarea producerii plachetelor şi efect hepatotoxic cu diminuarea formării factorilor coagulării
Alopurinol (Milurit)	Creşterea efectului anticoagulant	Inhibiţia enzimelor microzomale
Chinidina	Accentuarea efectului anticoagulant	Sinergism

Scanned with OKEN Scanner

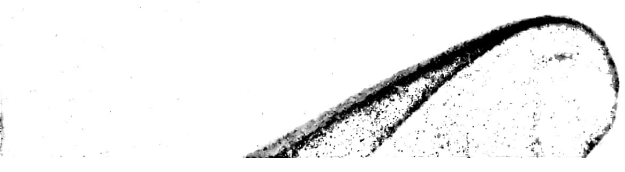
Tabelul 2.XXV (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Salicilaţi	Accentuarea efectului anticoagulant	Deprimarea formării protrombinei. Acţiune antiagregantă plachetară (aspirina). Determinarea numai a timpului Quick nu este suficientă pentru depistarea potenţării. Se poate administra amidopirina
Sulfamide	Accentuarea efectului anticoagulant	Deplasarea anticoagulantelor de pe proteinele plasmatice şi (mai puţin) interferenţa cu sinteza intestinală a vitaminei K
Acid nalidixic	Creşterea efectului anticoagulant	Deplasarea de pe proteinele plasmatice
Vitamina K	Diminuarea efectului anticoagulant	Antagonism competitiv în procesul de sinteză a protrombinei în ficat
Rifampicină (Rifadin, Sinerdol)	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţie enzimatică. Este necesară mărirea dozei de anticoagulante (sub control)
DERIVAŢI DE INDANDIONĂ cu:		
Haloperidol	Diminuarea efectului anticoagulant	Stimularea enzimelor care metabolizează anticoagulantele
I.M.A.O.	Accentuarea efectului anticoagulant	—
HEPARINA cu:		
Polimixina B	Incompatibile în soluţii	Nu se vor asocia

Tabelul 2.XXVI

Interacţiunile medicamentelor diuretice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
SALURETICE (Nefrix, Ufrix, Furosemid, Edecrin) cu:		
Alcool	Accentuarea hipotensiunii ortostatice	Potenţare
Barbiturice	Accentuarea hipotensiunii ortostatice	Potenţare
I.M.A.O.	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv	Potenţare
Noradrenalina	Diminuarea efectului hipertensiv al noradrenalinei	Antagonism
Tubocurarina	Accentuarea efectului curarizant	Salureticele produc excreţia crescută a potasiului, ion important pentru transmiterea influxului nervos la placa motorie. Atenţie la doze



Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXVI (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Glicozizi digitalici	Creşterea efectului toxic cardiac al digitalicelor	Salureticele produc hipokaliemie, crescînd astfel excitabilitatea miocardului
Hipotensive	Accentuarea efectului hipotensiv	Salureticele au efect hipotensiv propriu
Săruri de potasiu	Posibilă apariţia de ulcere intestinale după administrarea comprimatelor de săruri de potasiu	—
Clorură de amoniu	Posibilă apariţia de fenomene toxice datorite hiperamoniemiei, la administrarea clorurii de amoniu pentru corectarea alcalozei hipocloremice la bolnavi cu insuficienţă hepatică	Sinergism. Salureticele pot produce şi singure creşterea amoniemiei, mai ales la persoane cu insuficienţă hepatică
Spironolactone (Aldactone)	Diminuarea efectului hipokaliemiant şi creşterea efectului diuretic al medicamentelor saluretice	Spironolactonele şi triamterenul produc diminuarea excreţiei renale a potasiului
Uricozurice (Probenecid)	Diminuarea efectului uricozuric	Salureticele diminuă excreţia renală a ac. uric. Este necesară creşterea dozelor de uricozurice
Hipoglicemiante	Diminuarea efectului hipoglicemiant	Salureticele benzotiadiazinice pot produce hiperglicemie. Este necesară creşterea dozelor de hipoglicemiante
Corticosteroizi ACTH	Accentuarea efectului hipokaliemiant	Sinergism
FUROSEMID, EDECRIN cu:		
Cefaloridină	Efecte toxice renale	Sinergism
SPIRONOLACTONA (Aldactone), TRIAMTEREN cu:		
Antihipertensive	Accentuarea efectului hipotensiv	Sinergism. Dozarea antihipertensivelor îndeosebi a ganglioplegicelor trebuie redusă cu pînă la 50%
Saluretice	Diminuarea efectului hipokaliemiant şi creşterea efectului diuretic al salureticelor	Spironolactonele şi triamterenul diminnează excreţia renală a potasiului
Tiazide Diuretice mercuriale	Compensarea pierderii potasiului	Spironolactonele diminuă excreţia urinară a potasiului. Nu se vor administra săruri de potasiu decît dacă se folosesc concomitent corticosteroizi
	Accentuarea excreţiei sodiului	Se vor urmări efectele hiponatremiei (hiposecreţie salivară, somnolenţă etc.)
Săruri de potasiu	Hiperpotasemie	Sinergism

Scanned with OKEN Scanner

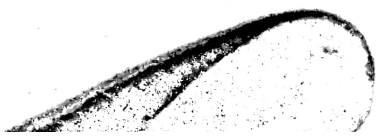
Tabelul 2.XXVI (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
SPIRONOLACTONA (Aldactone) cu:		
Salicilaţi	Diminuarea excreţiei sodiului	—
DIURETICE MERCURIALE (Novurit) cu:		
Clorură de amoniu	Menţinerea efectului diuretic	Alcaloza hipocloremică produsă de diureticele mercuriale limitează efectul diuretic al acestora; clorura de amoniu restabileşte concentraţia clorului şi efectul mercurialelor
Substanţe cu grupări sulfidril (metionină, cistină)	Diminuarea efectului diuretic	Antagonism, restabilind grupările sulfidril libere ale succindehidrogenazei blocată de mercuriale. Nu se asociază
Inhibitoare ale anhidrazei carbonice (Ederen)	Accentuarea efectului diuretic	Inhibitoarele anhidrazei carbonice produc efecte inverse asupra echilibrului electrolitic

Tabelul 2.XXVII

Interacţiunile medicamentelor uricozurice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
URICOZURICE (în general) cu:		
Salurice	Diminuarea acţiunii uricozuricelor	Salureticele diminuă excreţia renală a acidului uric
PROBENECID cu:		
Salicilaţi	Diminuarea efectului uricozuric al probenecidului	Antagonism
Indometacin	Probenecidul interferă cu excreţia renală a indometacine Acţiunea uricozurică a probenecidului nu este blocată	Antagonism
Sulfoniluree	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Diminuarea eliminării
Alcalinizante ale urinii	Diminuarea incidenţei calculilor uratici	Uraţii sînt puţin solubili în mediu acid
Peniciline naturale şi de semisinteză	Accentuarea efectelor penicilinelor	Diminuarea excreţiei tubulare a penicilinelor
Eritromicină	Diminuarea efectului eritromicinei	Inhibiţia reabsorbţiei tubulare a eritromicinei (experimental)
Sulfamide antibacteriene	Accentuarea efectelor sulfamidelor	Creşterea nivelului plasmatic al sulfamidelor
Acid p-aminosalicilic (PAS)	Accentuarea efectelor PAS cu creşterea incidenţei efectelor adverse	Diminuarea excreţiei urinare şi creşterea nivelului plasmatic al PAS
Cefaloridină	Accentuarea toxicităţii cefaloridinei	Diminuarea excreţiei renale
Rifampicină (Rifadin)	Accentuarea toxicităţii rifampicinei	—



Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXVIII

Interacţiunile medicamentelor ocitocice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
OCITOCICE (în general) cu:		
Vasopresoare	Posibilă apariţia unei hipertensiuni severe	Sinergism. Atenţie la doze
OCITOCINA cu:		
Sparteina	Posibilă apariţia unei contracturi tetanice uterine	Sinergism. Între administrarea sparteinei şi ocitocinei trebuie să treacă cîteva ore
Ciclopropan	Posibilă apariţia de aritmii cardiace	Sensibilizarea miocardului. Nu se vor asocia
Digitalice Chinidină Beta-adrenolitice	Posibilă apariţia de bloc atrioventricular	Potenţare

Tabelul 2.XXIX

Interacţiunile medicamentelor antiacide

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ANTIACIDE (în general) cu:		
Substanţe cu caracter acid (fenilbutazonă şi derivaţi, sulfamide, derivaţi de cumarină, ac. nalidixic, nitrofurantoină etc.)	Diminuarea absorbţiei acizilor slabi la nivelul mucoasei gastrice	Creşterea pH-ului conţinutului gastric cu diminuarea proporţiei de substanţă neionizată, liposolubilă, absorbabilă
Substanţe cu caracter bazic	Creşterea absorbţiei bazelor slabe la nivelul mucoasei intestinale	Creşterea pH-ului conţinutului intestinal cu mărirea proporţiei de substanţă neionizată, liposolubilă, absorbabilă
Forme farmaceutice desagregabile în mediu neutru sau alcalin	Posibilă apariţia de greţuri sau vărsături	pH-ul neutru sau alcalin favorizează desfacerea în stomac a unor preparate enterosolubile; acestea pot fi iritante pentru mucoasa gastrică
Anticoagulante	Diminuarea efectului anticoagulant	Inhibiţia absorbţiei
Tetracicline	Diminuarea efectelor antibacteriene	Diminuarea absorbţiei tetraciclinelor din tubul digestiv, prin formarea unor complecşi greu difuzabili
Corticosteroizi Fenilbutazonă Oxifenbutazonă	Neutralizarea hiperaciditătii gastrice produsă de antiinflamatoare	Neutralizare prin reacţia chimică de dublu schimb
Glicozide digitalice	Reducerea pînă la dispariţie a efectelor cardiotonice	Formarea cu glicozizii a unui complex insolubil, care împiedică resorbţia glicozizilor

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXX

Interacţiunile medicamentelor laxative şi purgative

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ULEI DE PARAFINĂ cu:		
Anticoagulante de sinteză	Accentuarea efectului anticoagulant	Sinergism prin împiedicarea absorbţiei vitaminei K de către parafină
Dioctilsulfosuccinat	Posibilă absorbţia uleiului de parafină	Modificarea condiţiilor obişnuite de către dioctil, agent tensioactiv
Vitamine liposolubile	Diminuarea absorbţiei vitaminelor liposolubile	Solubilizarea vitaminelor în uleiul de parafină, neabsorbabil
Digoxină Corticosteroizi	Diminuarea efectelor	Accentuarea eliminării substanţelor active în fecale
BISACODIL (Videx) cu:		
Antiacide	Posibilă apariţia de greţuri şi vărsături	Desfacerea comprimatelor de bisacodil în mediul alcalin urmată de efectul iritant al substanţei asupra mucoasei gastrice
DIOCTILSULFOSUCCINAT (Sintolax) cu:		
Ulei de parafină	Posibilă absorbţia uleiului de parafină	Modificarea condiţiilor obişnuite de către dioctil, agent tensioactiv

Tabelul 2.XXXI

Interacţiunile medicamentelor hipolipemiante

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
CLOFIBRAT cu:		
Anticoagulante de sinteză	Accentuarea efectului anticoagulant	Inhibiţia metabolizării. Este necesară reducerea dozelor de anticoagulante la 1/3—1/2
Hipoglicemiante derivate de sulfoniluree	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Inhibiţia metabolizării
TIROXINA cu:		
Anticoagulante de sinteză	Accentuarea efectului anticoagulant	Creşterea afinităţii pentru receptori. Doza de anticoagulant trebuie redusă iniţial la 1/3, apoi reglată după necesităţi
Simpatomimetice	Posibilă precipitarea fenomenelor de insuficienţă coronariană la bolnavi cu tulburări coronariene	Sinergism

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXXI (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Hipoglicemiante	Diminuarea efectului hipoglicemiant	Tiroxina produce hiperglicemie. În asociere, poate fi necesară creşterea dozelor hipoglicemiantelor
COLESTIRAMINA (Questran) cu:		
Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant	Diminuarea absorbţiei
Digitalice	Diminuarea efectelor cardiotonice	Diminuarea absorbţiei digestive
Hormoni tiroidieni	Scăderea efectelor hormonilor	Diminuarea absorbţiei intestinale

Tabelul 2.XXXII

Interacţiunile chimioterapicelor antibacteriene (sulfamide, acid nalidixic, derivaţi de nitrofuran)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
SULFAMIDE ANTIBACTERIENE cu:		
Fenitoina	Accentuarea efectelor fenitoinei	Inhibiţia metabolizării fenitoinei
Fenilbutazona Oxifenbutazona	Accentuarea efectelor sulfamidelor	Deplasarea de pe legăturile proteice plasmatice
Anticoagulante de sinteză	Creşterea efectului anticoagulant	Deplasarea de pe proteinele plasmatice şi interferenţa cu sinteza vitaminei K în intestin
Probenecid Sulfinpirazonă	Accentuarea efectelor sulfamidelor	Creşterea nivelului plasmatic al sulfamidelor
Alcalinizante ale urinii	Diminuarea efectelor sulfamidelor cu rezorbţie şi eliminare rapidă (Neoxazol, Sulfatiazol)	Grăbirea eliminării sulfamidelor, prin creşterea proporţiei formei disociate în urina tubulară şi diminuarea reabsorbţiei
Metenamina	Creşterea incidenţei cristaluriei	Metenamina este mai activă în mediu acid în care însă sulfamidele sînt greu solubile
Antiacide	Diminuarea efectelor sulfamidelor	Scăderea proporţiei de sulfamide absorbite din tubul digestiv
Antiacide alcalinizante	Absorbţie diminuată la nivelul stomacului	În mediul alcalin sulfamidele sînt în parte disociate, formă puţin liposolubilă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXXII (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Peniciline	Diminuarea efectului bactericid al penicilinei	Penicilina acţionează bactericid în faza de multiplicare logaritmică a germenilor. Sulfamidele cu efect bacteriostatic, împiedică această fază
Metotrexat	Creşterea incidenţei şi gravităţii efectelor toxice ale metotrexatului	Deplasarea de pe legăturile proteice
Hipoglicemiante derivate de sulfoniluree	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Deplasarea de pe proteinele plasmatice
Acid p-aminobenzoic şi derivaţi (procaină etc.)	Diminuarea efectului antibacterian al sulfamidelor	Acţiunea bacteriostatică a sulfamidelor se datoreşte antagonismului competitiv cu APAB, factor de creştere pentru unele microorganisme Administrarea APAB şi derivaţilor săi diminuă efectul antagonist al sulfamidelor
ACID NALIDIXIC cu:		
Anticoagulante orale	Accentuarea efectului anticoagulant	Deplasarea de pe proteinele plasmatice
Antiacide alcalinizante gastrice	Absorbţie diminuată la nivelul stomacului	În mediul alcalin ac. nalidixic este în parte disociat, formă puţin liposolubilă
Alcalinizante urinare	Eliminarea urinară accelerată	Diminuarea reabsorbţiei tubulare
DERIVAŢI DE NITROFURAN (Nitrofurantoină) cu:		
Antiacide alcalinizante gastrice	Absorbţia diminuată la nivelul stomacului	În mediul alcalin nitrofurantoina este în parte disociată, formă puţin liposolubilă
Alcalinizante urinare	Eliminare urinară mărită	În mediul alcalin nu se reabsoarbe tubular

Tabelul 2.XXXIII

Interacţiunile medicamentelor antibiotice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
PENICILINE cu:		
Antibacteriene bacteriostatice (sulfamide, tetracicline, cloramfenicol)	Posibilă diminuarea efectului antibacterian al penicilinei	Penicilina acţionează bactericid faţă de bacteriile în multiplicare; bacteriostaticele împiedică această fază. Se va evita mai ales secvenţa bacteriostatice-penicilină

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXXIII (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Probenecid Oxifenbutazonă	Accentuarea efectelor penicilinei	Diminuarea excreției tubulare a penicilinei prin blocarea mecanismelor de transport renale
Vitamine din grupul B	Diminuarea eficacității penicilinei G și oxaciclinei	—
TETRACICLINE cu:		
Antiacide, săruri de calciu, magneziu, aluminiu, bismut, fier, lapte	Diminuarea efectelor tetraciclinelor	Diminuarea absorbției intestinale datorită formării unor chelați nedifuzibili
Anticoagulante	Accentuarea efectului anticoagulant	Diminuarea sintezei vitaminei K de către flora intestinală
Peniciline	Diminuarea acțiunii bactericide a penicilinelor	Penicilinele acționează bactericid în faza de multiplicare a bacteriilor; tetraciclinele sînt bacteriostatice
Metoxilfluran (Penthran)	Efecte toxice renale	—
Vitamine din complexul B	Diminuarea eficacității	—
Substanțe hepatotoxice Barbiturice Fenitoina Fenindiona Fenilbutazona Clorpropamida Clorotiazida Eritromicina estolat, T.A.O.	Accentuarea hepatotoxicității tetraciclinelor	Tetraciclinele sînt hepatotoxice cînd se administrează intravenos, repede
DOXICICLINA (Vibramycin) cu:		
Barbiturice	Diminuarea efectelor doxiciclinei	Inducția enzimelor microzomale
Carbamazepina (Tegretol)	Diminuarea efectelor doxiciclinei (scăderea concentrației plasmatice sub valorile minime active)	Inducția enzimelor microzomale. Se va doza concentrația plasmatică a doxiciclinei
CLORAMFENICOL cu:		
Peniciline	Ca la tetracicline	—
Fenobarbital Amidopirină	Posibilă diminuarea efectelor cloramfenicolului și accentuarea fenobarbitalului	Administrarea prealabilă a fenobarbitalului și amidopirinei diminuează concentrația sanguină a cloramfenicolului sub formă liberă și crește eliminarea antibioticului sub formă conjugată (experimental)
Alcool etilic	Efecte de tip „antabuz"	Inhibiția metabolizării alcoolului
Substanțe deprimante ale măduvei hematopoietice	Accentuarea efectului deprimant medular	Sinergism. Se vor evita asocierile
Fenitoina	Accentuarea efectelor adverse ale fenitoinei	Inhibiția enzimelor microzomale

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXXIII (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Sulfoniluree Fenitoină Anticoagulante cumarinice Antidepresive triciclice	Posibilă creşterea efectelor farmacodinamice caracteristice ale substanţelor respective	Cloramfenicolul inhibă enzimele hepatice care metabolizează aceste substanţe
Derivaţi de fier Acid folic Vitamine din grupul B	Diminuarea eficacităţii	—
ERITROMICINA cu:		
Probenecid	Diminuarea efectelor eritromicinei	Inhibiţia reabsorbţiei tubulare
Alcalinizante ale urinii	Accentuarea efectului antibacterian	Efectul antibacterian este mai mare la pH alcalin
Vitamine din grupul B	Diminuarea eficacităţii	—
OLEANDOMICINA cu:		
Ergotamină	Posibilă apariţia fenomenelor de ergotism acut	Inhibarea metabolizării ergotaminei
ANTIBIOTICE AMINOGLICOZIDE (Streptomicina, Gentamicina, Kanamicina, Neomicina) cu:		
Narcotice Miorelaxante Curarizante	Paralizie neuromusculară şi deprimarea respiratorie la administrarea parenterală a acestor antibiotice asociate cu narcotice, miorelaxante sau curarizante	Sinergism, aceste antibiotice avînd acţiune curarizantă proprie
Cefalotină (Keflin) Cefaloridină	Nefrotoxicitate	—
Difenhidramină Antiemetice	Pot masca efectele ototoxice ale antibioticelor	—
Furosemid Edecrin	Efecte ototoxice accentuate	Sinergism
Alcalinizante ale urinii	Accentuarea efectelor antibiotice	Efectul antibacterian este mai mare la pH alcalin
Polimixine	Efecte nefrotoxice	Sinergism
Aceste antibiotice asociate între ele	Accentuarea efectelor ototoxice	Efect cumulativ Interzisă asocierea
Anticoagulante	Accentuarea eficacităţii	—
Vitamine din grupul B	Diminuarea eficacităţii	—
LINCOMICINA cu:		
Ciclamat Pectine Adsorbante	Diminuarea acţiunii lincomicinei	Limitarea absorbţiei intestinale. Înainte şi după administrarea lincomicinei (1—2 ore) nu se va consuma decît apă
Vitamine din grupul B	Diminuarea eficacităţii	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXXIII (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
AMFOTERICINA B cu:		
Antibiotice Antimetaboliți Corticosteroizi	Posibilă apariția unor micoze	Tulburarea echilibrului biologic
Curarizante	Accentuarea efectelor curarizante	Hipokaliemie
Digitalice	Accentuarea efectelor adverse ale digitalicelor	Hipokaliemie
GRISEOFULVINA cu:		
Barbiturice	Diminuarea efectelor griseofulvinei	Inducția enzimelor care metabolizează griseofulvina
Fenobarbital	Diminuarea acțiunii fenobarbitalului	Inhibă resorbția fenobarbitalului
Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant în circa o săptămînă	Inducția enzimelor care metabolizează anticoagulantele. Se efectuează probe de coagulare frecvente. Se mărește doza de anticoagulant, revenindu-se la doze mai mici după oprirea inductorului
CEFALOTINA (Keflin) cu		
Antibiotice aminoglicozide	Accentuarea nefrotoxicității	—
CEFALORIDINA cu:		
Antibiotice aminoglicozide	Accentuarea nefrotoxicității	—
Fenilbutazona Acid etacrinic (Edecrin) Furosemid	Accentuarea nefrotoxicității	Sinergism
Probenecid	Accentuarea efectelor adverse ale cefaloridinei	Diminuarea excreției renale
Vitamine din grupul B	Diminuarea eficacității	—
POLIMIXINE cu:		
Antibiotice aminoglicozide	Accentuarea nefrotoxicității	Sinergism
Curarizante Narcotice	Accentuarea efectelor curarizante	Sinergism
RIFAMPICINA (Rifadin, Sinerdol) cu:		
Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant în circa o săptămînă	Inducție enzimatică. Este necesară mărirea dozei de anticoagulante (sub control mai frecvent) cu diminuarea dozei după oprirea rifampicinei
Progestative de sinteză	Diminuarea efectului progestativelor pînă la ineficacitate totală	Accentuarea metabolizării
Probenecid	Accentuarea efectelor adverse ale rifampicinei	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXXIII (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Bentonita (folosită ca excipient la prepararea unor comprimate)	Diminuarea efectelor rifampicinei	Adsorbția rifampicinei pe bentonită și diminuarea absorbției sale din tubul digestiv. Se va decala administrarea
Izoniazida	Accentuarea efectelor toxice hepatice ale celor două substanțe	Sinergism. Atenție! Se pot înregistra fenomene toxice grave la cei cu antecedente hepatice

Tabelul 2.XXXIV

Interacțiunile medicamentelor antituberculoase

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
IZONIAZIDA cu:		
Acid p-aminosalicilic	Accentuarea efectelor izoniazidei	PAS crește concentrația sanguină și prelungește semiviața izoniazidei, interferînd cu metabolizarea ei
Fenitoină	Accentuarea efectelor fenitoinei cu creșterea acțiunilor adverse	Inhibiția metabolizării
Alte anticonvulsivante	Posibilă diminuarea efectelor anticonvulsivante	Izoniazida poate coborî pragul convulsivant
Alcool	Creșterea incidenței efectelor toxice hepatice	—
	Diminuarea acțiunilor izoniazidei la bolnavi alcoolici cronici	Accentuarea metabolizării
Derivați de aluminiu	Diminuarea efectului izoniazidei	Diminuarea absorbției
Disulfiram (Antalcol)	Tulburări psihotice, ataxie	Modificări în metabolismul catecolaminelor
Rifampicina	Accentuarea toxicității hepatice ale celor două substanțe	Sinergism. Atenție! Se pot înregistra fenomene toxice grave la cei cu antecedente hepatice
ACID P-AMINOSALICILIC (PAS) cu:		
Izoniazidă	Accentuarea efectelor izoniazidei	PAS crește concentrația sanguină și prelungește semiviața izoniazidei
Barbiturice	Accentuarea efectelor barbituricelor	Sinergism
Fenitoină	Accentuarea efectelor fenitoinei	Inhibiția metabolizării fenitoinei
Salicilați	Posibilă creșterea toxicității salicilaților, îndeosebi a acțiunii anticoagulante	PAS are acțiune proprie asupra timpului de protrombină

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXXIV (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Probenecid	Accentuarea efectelor PAS cu creşterea incidenţei acţiunilor adverse	Diminuarea excreţiei renale a PAS, cu creşterea concentraţiei plasmatice
Antitiroidiene de sinteză	Accentuarea efectelor antitiroidienelor	PAS are acţiune proprie inhibitoare asupra tiroidei
Acid p-aminobenzoic (APAB)	Posibilă diminuarea efectelor PAS-ului	Antagonism competitiv
PIRAZINAMIDA cu:		
Hipoglicemiante	Posibilă diminuarea efectului hipoglicemiant	La doze mari, la unele persoane, pirazinamida produce hiperglicemie
ETIONAMIDA (Nizotin) cu:		
Cicloserină	Posibilă apariţia unor fenomene depresive	—
Hipoglicemiante	Posibilă diminuarea efectului hipoglicemiant	Etionamida poate produce hiperglicemie agravînd un diabet preexistent

Tabelul 2.XXXV

Interacţiunile medicamentelor antiseptice şi dezinfectante

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
METENAMIDA cu:		
Sulfamide	Creşterea incidenţei cristaluriei	Metenamina este mai activă în mediu acid, în care însă sulfamidele sînt greu solubile
Alcalinizante ale urinii	Diminuarea acţiunii antiseptice	Metenamina este antiseptic prin eliminarea formaldehidei, care se produce în mediu acid
DETERGENŢI CATIONICI (săpunuri, inverse) cu:		
Detergenţi anionici (săpunuri propriu-zise)	Antagonizarea acţiunii antiseptice	Neutralizare chimică

Tabelul 2.XXXVI

Interacţiunile medicamentelor antitricomonazice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
METRONIDAZOL cu:		
Etanol	Apariţia unor efecte de tip „disulfiram" (antabuz)	Metronidazolul inhibă procesele de oxidare a etanolului cu acumularea acetaldehidei, responsabilă de efectele secundare
Disulfiram	Posibilă apariţia unor stări confuzionale sau psihoze acute	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXXVII

Interacţiunile medicamentelor antimalarice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
CLOROCHINA, HIDROXICLOROCHINA cu:		
Fenilbutazona	Posibilă creşterea incidenţei fenomenelor de sensibilizare	Sinergism
Săruri de mercur		
Substanţe hepatotoxice	Posibilă accentuarea efectului hepatotoxic	Clorochina realizează o concentraţie ridicată în ficat, rezultînd un efect aditiv
CHININA cu:		
Anticoagulante	Accentuarea acţiunii anticoagulante	Deprimarea formării protrombinei în ficat
MEPACRINA cu:		
Alcool	Fenomene slabe de tip „disulfiram" (antabuz)	Inhibarea metabolizării alcoolului

Tabelul 2.XXXVIII

Interacţiunile medicamentelor antihelmintice

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
PIPERAZINA (Nematocton) cu:		
Fenotiazine	Posibil accentuarea efectelor adverse extrapiramidale ale fenotiazinelor	Sinergism; piperazina are efecte proprii stimulante centrale

Tabelul 2.XXXIX

Interacţiunile medicamentelor antitumorale şi imunodepresive

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
ANTITUMORALE (în general) cu:		
Substanţe deprimante ale măduvei hematopoietice	Posibilă accentuarea efectului deprimant medular	Sinergism. Se va evita asocierea
CICLOFOSFAMIDA (Endoxan) cu:		
Cloramfenicol	Experimental cloramfenicolul reduce letalitatea prin ciclofosfamidă	Inhibiţia enzimelor microzomale care activează in vivo ciclofosfamida
Corticosteroizi	Experimental corticosteroizii reduc letalitatea prin ciclofosfamidă	Inhibiţia enzimelor microzomale care activează in vivo ciclofosfamida

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XXXIX (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
TIO-TEPA (Girostan) cu:		
Cloramfenicol Sulfamide	Posibilă accentuarea efectului deprimant medular	Sinergism
MERCAPTOPURINA (Puri-Nethol) cu:		
Alopurinol	Accentuarea efectelor mercaptopurinei cu apariţia pancitopeniei	Alopurinol inhibă xantinoxidaza şi deci metabolizarea mercaptopurinei. Dozele de mercaptopurină trebuie reduse la 1/2—1/4
AZATIOPRINA (Imuran) cu:		
Alopurinol	Accentuarea efectelor azatioprinei	Inhibiţia metabolizării Dozele de azatioprină trebuie reduse la 1/2—1/4
METHOTREXAT cu:		
Salicilaţi Sulfamide (antibacteriene, hipoglicemiante, diuretice) APAB	Creşterea efectelor şi toxicităţii metotrexatului cu apariţia pancitopeniei	Deplasarea de pe proteinele plasmatice
Leucovorin	Antagonizarea efectelor metotrexatului	—
ACTINOMICINA D cu:		
Penicilina G	Diminuarea efectelor antibacteriene ale penicilinei	Antagonism
ALOPURINOL cu:		
Azatioprina Mercaptopurina	Creşterea acţiunilor (inclusiv adverse) ale azatioprinei şi mercaptopurinei	Alopurinolol inhibă metabolismul celor două substanţe Este necesară reducerea dozelor la 1/3—1/4
Săruri de fier	Creşterea efectelor fierului	Experimental s-a dovedit creşterea concentraţiei fierului hepatic
Uricozurice	Diminuarea excreţiei urinare a oxipurinelor	Antagonism
Anticoagulante orale	Accentuarea efectului anticoagulant	Inhibiţia enzimelor microzomale
Ciclofosfamida (Endoxan)	Accentuarea toxicităţii ciclofosfamidei	Inhibiţia metabolizării

Tabelul 2.XL

Interacţiunile hormonilor corticosteroizi

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
CORTICOSTEROIZI (Cortizon, Hidrocortizon, Prednison, Supercortizol ,Superprednol, Depomedrol, Urbason, Kenalog, Triamcinolon) **cu:**		
Barbiturice	Diminuarea efectelor corticosteroizilor	Inducţie enzimatică

Scanned with OKEN Scanner

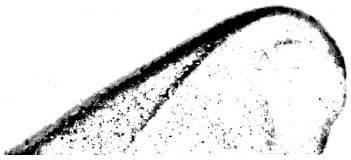
(continuare) *Tabelul 2.XL*

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Fenitoină	Diminuarea efectelor hidrocortizonului	Fenitoina produce inducţia enzimelor care metabolizează hidrocortizonul
Salicilaţi	Accentuarea efectelor adverse digestive	Sinergism
Antiacide	Diminuarea efectelor adverse digestive ale corticosteroizilor (hiperaciditate gastrică, ulcer)	Neutralizarea hiperacidităţii prin reacţii chimice de dublu schimb
Anticoagulante de sinteză	Efecte variabile (anularea sau inversarea efectului anticoagulantelor)	—
Diuretice	Accentuarea efectului hipokaliemiant	Sinergism
Hipoglicemiante	Diminuarea efectului hipoglicemiant	Corticosteroizii pot produce hiperglicemie
Antihistaminice	Diminuarea efectelor hidrocortizonului	Inducţie enzimatică
Digitalice	Accentuarea efectelor adverse cardiace ale digitalicelor	Hipokaliemia produsă de corticosteroizi determină o supradozare relativă a digitalicelor

Tabelul 2. XLI

Interacţiunile hormonilor estrogeni, gestageni, androgeni şi substanţelor anabolizante

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
PROGESTATIVE DE SEMISINTEZĂ cu:		
Anticoagulante	Diminuarea efectului anticoagulant	Creşterea activităţii unor factori ai coagulării
ESTROGENI ŞI GESTAGENI cu:		
Hipoglicemiante	Diminuarea efectului hipoglicemiant	—
Fenobarbital	Diminuarea efectului estrogen/gestagen	Inducţie enzimatică
Rifampicină	Diminuarea efectului contraceptiv pînă la ineficacitate totală	Accentuarea metabolizării progestativelor orale
TESTOSTERON cu:		
Fenobarbital	Diminuarea efectelor testosteronului	Inducţie enzimatică
ANABOLIZANTE cu:		
Oxifenbutazona	Accentuarea efectelor oxifenbutazonei	Creşterea nivelului plasmatic al oxifenbutazonei
Anticoagulante de sinteză	Accentuarea efectului anticoagulant	—



Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.XLII

Interacţiunile medicamentelor hipoglicemiante

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
HIPOGLICEMIANTE (în general) cu:		
I.M.A.O.	Accentuarea efectului hipoglicemiant	—
Cloramfenicol	Accentuarea hipoglicemiei	Inhibiţia enzimelor microzomale
Guanetidină	Accentuarea hipoglicemiei	—
Steroizi anabolizanţi	Accentuarea hipoglicemiei	—
Propranolol Alcaloizi din secara cornută	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Blocarea efectelor compensatoare simpatice (hiperglicemiante)
Acid nicotinic Saluretice Corticosteroizi Estrogeni Progestative de sinteză	Diminuarea efectului hipoglicemiant	Acţiune hiperglicemiantă proprie a substanţelor respective
DERIVAŢI DE SULFINILUREE (Cicloral, Tolbutamid, Daonil, Glurenorm) cu:		
Barbiturice Alte hipnotice şi sedative	Accentuarea şi prelungirea efectului deprimant asupra SNC	—
Fenilbutazona Oxifenbutazona	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Deplasarea hipoglicemiantelor de pe proteinele plasmatice; interferarea cu excreţia unor metaboliţi activi ai hipoglicemiantelor; inhibiţia enzimelor microzomale Control frecvent al glicemiei şi adaptarea dozelor de hipoglicemiant
Salicilaţi	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Deplasarea de pe proteinele plasmatice Sinergism
Sulfamide îndeosebi retard şi semiretard	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Deplasarea de pe proteinele plasmatice
Probenecid Sulfinpirazona	Accentuarea efectului hipoglicemiant	—
Insulină Derivaţi de biguanidină	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Sinergism
Steroizi anabolizanţi (Clortestosteron, Madiol, Naposim, Deca-Durabolin, Nerobolil)	Accentuarea hipoglicemiei	—
Cloramfenicol	Accentuarea hipoglicemiei	Inhibiţia enzimelor microzomale care metabolizează tolbutamida Control frecvent al glicemiei şi reglarea dozelor de hipoglicemiante

Scanned with OKEN Scanner

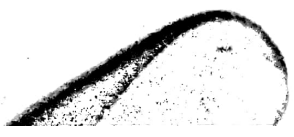
Tabelul 2.XLII (continuare)

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
Anticoagulante de sinteză	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Inhibiţia metabolizării derivaţilor de sulfoniluree
Clofibrat	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Inhibiţia metabolizării
Simpatomimetice	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Stimularea eliberării insulinei
TOLBUTAMIDA cu:		
Alcool	Diminuarea efectului hipoglicemiant la alcoolici cronici	Accentuarea metabolizării
	Accentuarea efectului hipoglicemiant la administrare concomitentă de alcool îndeosebi pe nemîncate	Suprimarea gluconeogenezei
	Fenomene minore de tip „disulfiram" (antabuz)	Inhibiţia metabolizării alcoolului
CLORPROPAMIDA (Diabinese) cu:		
Alcool	Fenomene minore de tip „disulfiram"	Inhibiţia metabolizării alcoolului
FENFORMIN cu:		
Alcool	Acidoză lactică	Sinergism

Tabelul 2.XLIII

Interacţiunile hormonilor tiroidieni şi ale antitiroidienelor

Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanism Recomandări
HORMONI TIROIDIENI cu:		
Antidepresive triciclice	Accentuarea efectelor ambelor tipuri de medicamente	Sinergism
Simpatomimetice	Accentuarea efectelor asupra SNC şi aparatului cardiovascular	Sinergism
Simpatolitice	Diminuarea efectelor vegetative ale hormonilor tiroidieni	Antagonism
Barbiturice Digitalice	Efectele acestor substanţe sînt diminuate de hormoni tiroidieni	Antagonism prin efectul stimulator al hormonilor tiroidieni asupra SNC şi miocardului
Anticoagulante	Accentuarea efectului anticoagulant	Accentuarea catabolismului unor factori de coagulare
Fenitoina	Accentuarea toxicităţii cardiace	Deplasarea hormonilor tiroidieni de pe proteinele plasmatice
Colestiramina (Questran)	Diminuarea efectelor tiroidiene	Scăderea absorbţiei digestive prin legarea hormonilor
ANTITIROIDIENE cu:		
Acid p-aminosalicilic (PAS) Sulfamide Acetazolamida	Posibilă accentuarea efectului antitiroidian	Sinergism; substanţele respective au efect propriu inhibitor asupra tiroidei
Deprimante ale măduvei leucoformatoare	Posibilă accentuarea efectului inhibitor medular	Sinergism



3. RISCUL ADMINISTRĂRII UNOR MEDICAMENTE ÎN CURSUL SARCINII

Prof. dr. E. MANOLESCU

Efectele nocive asupra produsului de concepţie determinate de unele medicamente administrate în cursul sarcinii rezultă din acţiunea pe care acestea o au fie asupra dinamicii uterine, fie direct asupra embrionului sau fătului. Astfel, stimularea nedorită a contracţiilor uterine poate produce avort, naştere prematură, sau, în cursul travaliului, suferinţe fetale de diferite grade. O inhibare inadecvată a contracţiilor uterine în cursul travaliului poate duce la prelungirea acestuia şi la apariţia unor tulburări grave din partea fătului.

Cele mai importante efecte nocive rezultă în special din acţiunea directă a diverselor medicamente asupra produsului de concepţie. Astfel efectele nocive determinate de medicamentele administrate femeii în prima parte a sarcinii se caracterizează prin potenţialul lor embriotoxic şi teratogen, în timp ce medicaţia folosită în ultima parte a sarcinii (perioada antenatală) poate produce tulburări funcţionale grave la făt şi nou-născut.

Unele medicamente administrate în primele zile de gestaţie pot duce la distrugerea produsului de concepţie (efect embriotoxic) în timp ce altele, administrate în a II-a — a VIII-a săptămînă pot produce malformaţii grave, ireversibile (efect teratogen), uneori incompatibile cu viaţa (fig. 3.1, 3.2 şi 3. 3.

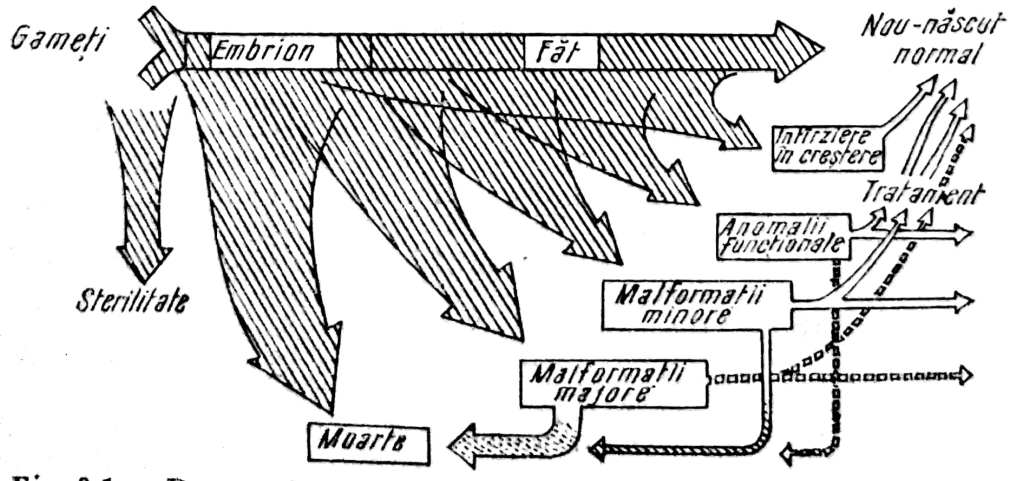


Fig. 3.1. — Reprezentare schematică a acţiunii agenţilor teratogeni la diferite stadii ale reproducerii: gametogeneză, dezvoltare embrionară şi fetală (Haegel)

Tipul, localizarea și gravitatea malformațiilor sînt în mare măsură legate de stadiul de embriogeneză. De aceea unele medicamente sînt contraindicate în cursul sarcinii, mai ales în primele săptămîni. În perioada antenatală administrarea de deprimante centrale poate produce la nou-născut o inhibiție a centrului respirator cu somnolență și fenomene asfixice.

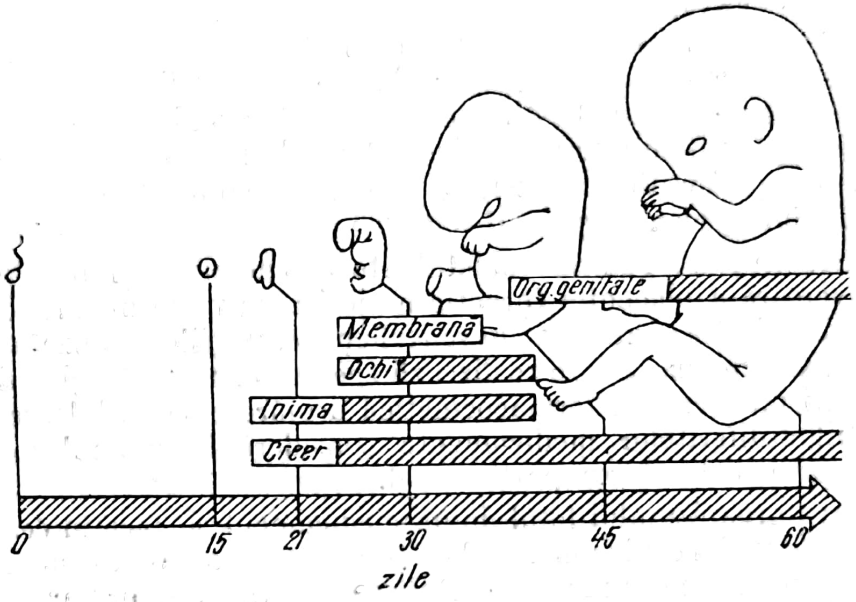


Fig. 3.2. — Stadii critice ale dezvoltării unor structuri ale embrionului uman (Haegel)

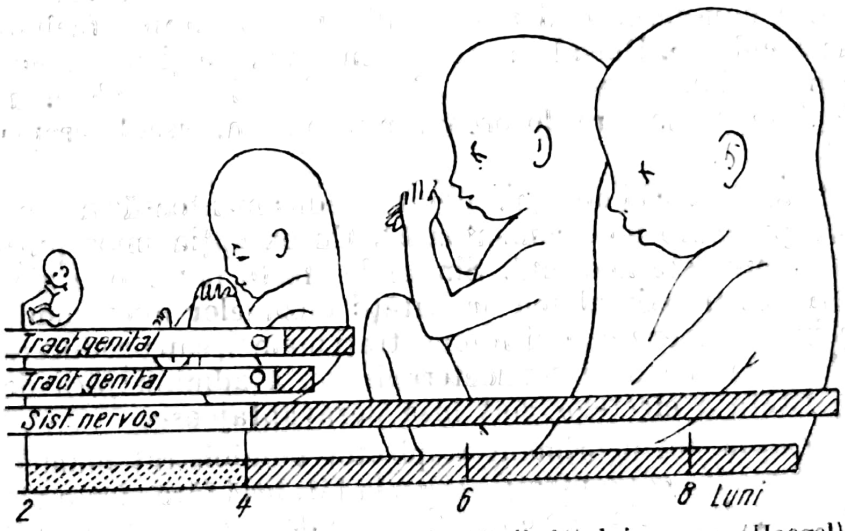


Fig. 3.3. — Stadii critice ale dezvoltării fătului uman (Haegel)

Din punct de vedere fiziologic, farmacologic și terapeutic perioada antenatală poate fi considerată sub aspectul complex oferit de cele 2 organisme, matern și fetal. Aceste 2 organisme sînt pe de o parte caracterizate prin diferențe fundamentale de ordin morfologic și funcțional, și pe de altă parte, sînt unite într-un complex metabolic și de integrare funcțională. La organismul matern predomină funcțiile de menținere a homeostaziei, în timp ce la cel fetal, procesele de creștere și de diferențiere.

Scanned with OKEN Scanner

Cum placenta este permeabilă pentru majoritatea medicamentelor, rezultă complexitatea unei acțiuni terapeutice prin folosirea unei medicații adecvate organismului matern, maturat din punct de vedere funcțional, în scopul modificării mai ales a unor parametri homeostatici perturbați și imposibilitatea de a împiedica extinderea acestei acțiuni și asupra organismului fetal, imatur din punct de vedere biochimic, cu răspunsuri diferite de cele ale organismului matern.

Pasajul transplacentar al medicamentelor este condiționat de diverși factori, printre care o importanță deosebită o au modificările circulatorii produse de medicament sau de dinamica uterină, gradientul de concentrație, intensitatea legării de albuminele plasmatice, de rata de invazie și de viteza de epurare a organismului matern, de procesele de biodegradare a medicamentului la nivelul placentei ș.a.

Acțiunea asupra organismului fetal este dependentă nu numai de capacitatea de traversare a placentei (practic majoritatea medicamentelor trec prin placentă), ci mai ales cantitativ, în sensul concentrațiilor realizate în organismul fetal, a vitezei cu care se realizează aceste concentrații și a duratei lor.

Cercetări moderne de farmacocinetică urmăresc să stabilească dinamica concentrațiilor diferitelor medicamente considerînd binomul mamă-făt ca sistem farmacocinetic bicompartimental.

Epurarea organismului fetal de un medicament se face în cea mai mare măsură pe seama funcțiilor metabolice și excretorii ale organismului matern. În cazul în care circulația materno-fetală se întrerupe, ca urmare a terminării travaliului, un medicament administrat mamei imediat înainte de naștere și care a trecut în organismul fetal, rămîne să fie epurat numai de organismul fetal. În această situație, pentru multe medicamente capacitatea metabolică și excretorie a nou-născutului este insuficientă, epurarea făcîndu-se lent și expunînd la accidente. Dacă la acestea se mai adaugă și unele efecte nedorite ale medicamentului, datorate unor funcții insuficiente ale nou-născutului, suplinite înainte de naștere de organismul matern, riscul terapeutic este și mai marcat.

Se poate astfel vorbi de o „moștenire medicamentoasă" a nou-născutului, sau de o „impregnare medicamentoasă". Cu excepția unor puține situații, această moștenire este nedorită. Singurele efecte favorabile ale unor astfel de moșteniri pot fi: stimularea activității enzimelor microsomiale hepatice prin diverși inductori enzimatici administrați mamei, sau producerea de surfactant alveolar în urma unei corticoterapii sau a administrării de morfinice. Marea majoritate a efectelor sînt însă dezavantajoase.

Spre exemplu, un deprimant respirator administrat mamei înainte de travaliu poate realiza concentrații active la făt, însă fără efecte nocive asupra acestuia cît timp funcțiile sale sînt asigurate de organismul matern. Imediat după naștere însă, deprimarea respiratorie produsă de substanță asupra nou-născutului, accentuată și de deficitul de epurare, creează condiții de risc deosebite.

Medicamentele care se fixează intens pe albuminele plasmatice nu au nici o influență defavorabilă asupra fătului, atît timp cît acesta este dependent de organismul matern. Dacă însă astfel de medicamente au rămas în organismul copilului după naștere ele pot agrava un icter neonatal datorită deplasării competitive a bilirubinei de pe moleculele proteice plasmatice.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea diferitelor medicamente în cursul graviditǎţii este determinată de suferinţe pe care femeia le poate avea, fie ca urmare a sarcinii, fie independent. Se constată pe diferite statistici o utilizare excesivă, de cele mai multe ori cu totul nejustificată, a diferitelor medicamente, în numeroase cazuri administrate fără indicaţie medicală. Administrarea multor medicamente este însă impusă de o patologie asociată, sau pentru dirijarea travaliului, sau în fine în scop anestiologic. Cum în multe situaţii se folosesc diferite asocieri de medicamente, va trebui să se ţină seama şi de posibilitatea unor riscuri rezultate ca urmare a unor interferenţe de acţiune, cu toate că în utilizare separată aceste medicamente sînt lipsite de nocivitate.

Prezentarea unei liste complete a medicaţiilor care oferă un risc în cursul graviditǎţii este dificil de realizat pentru următoarele motive:

a) numărul de medicamente care pot fi administrate pentru tratamentul diferitelor afecţiuni asociate, sau a tulburărilor provocate de sarcină este extrem de mare;

b) complexitatea reacţiilor posibile, ca urmare a participării concomitente a 2 organisme cu reactivităţi deosebite, mai ales în cadrul unei terapii asociate.

De aceea, pe lîngă unele medicamente cu efecte toxice sigure, care trebuie întotdeauna contraindicate în cursul graviditǎţii, toate celelalte substanţe utilizate în terapeutică vor trebui administrate numai sub supraveghere, în condiţii absolut necesare şi cunoscînd mecanismul lor de acţiune, farmacocinetica, reacţiile lor adverse, şi diferitele interacţiuni posibile.

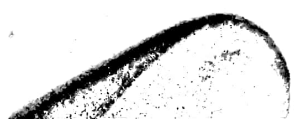
În tabelul 3.I. sînt prezentate unele medicamente mai des folosite, care traversează placenta şi pot afecta fătul.

Tabelul 3.I

Unele medicamente care traversează placenta şi pot afecta fătul

(După R. Gross şi H. Spechtmeyer 1977)

Anabolice	Virilizare
Metanedion	
Metanolon	
Nortestosteron	
Analgetice (Spasmolitice)	
Atropină	Deprimarea respiraţiei
Codeină	Obişnuinţă
Derivate morfinice	Formare de methemoglobină
Fenacetină	Icter nuclear, hemoragii
Salicilaţi	
Androgeni	Virilizare
Mesterolon	
Testosteron	
Antihelmintice	Avort, naştere prematură
Niclosamid	
Piperasine	
Pyrvinium	



Tabelul 3.I (continuare)

Antibiotice	
Cloramfenicol	Sindrom Gray
Gentamicină	Leziuni ale n. acustico-vestibular
Kanamicină	Afectarea urechii interne cu tulburări de auz
Tetracicline	Colorație galbenă a dinților, scăderea creșterii oaselor, sindactilie, micromelie
Antidiabetice orale	Malformații (la animale exp.)
Buformin	
Carbutamid	
Clorpropamid	
Glibenclamid	
Fenformin	
Tolbutamid	
Anticoagulante orale	Hemoragii fetale, hematom retroplacentar
Dicumarinice	
Warfarin	
Chimioterapice	
Antimalarice	Avort, trombocitopenie
Septrin	Icter al nou-născutului, icter nuclear
Chinină	Avort, surditate, trombocitopenie
Etambutol	Leziuni ale nervului optic
Nitrofurantoin	Hemoliză, hiperbilirubinemie
Rifampicin	Malformații (exp. animale)
Sulfamide	Hiperbilirubinemie, icter nuclear
Citostatice, imunosupresive	Avort, malformații
Diuretice, antihipertensive	
Furosemid	Tulburări electrolitice
Reserpină	Tulburări respiratorii, edeme de mucoase, somnolență
Tiazide	Tulburări electrolitice, trombocitopenie
Hipnotice	Depresiune respiratorie
Barbiturice	
Bromoval	
Clordiazepoxid	
Diazepam	
Meprobamat	
Gluthetimid	
Oxazepam	
Nitrazepam	
Corticosteroizi	Insuficiențe corticosuprarenaliene, creștere redusă
Neuroleptice	Icter prelungit
Fenotiazine	
Estrogeni	Pseudohermafroditism feminin
Preparate tiroidiene cu iod	Gușă, subdezvoltare intelectuală
Iod^{131}	Hipotiroidism
Iodură de potasiu	Gușă, cianoză, insuficiență respiratorie
Concentrate de tiroidă	
Triiodtironină	Hipertiroidism
Vitamine	
Vitamina A (doze mari)	Anomalii congenitale, leziuni oculare, fisuri ale palatului, sindactilie
Vitamina D (doze mari)	Hipercalcemie, subdezvoltare intelectuală

Scanned with OKEN Scanner

De reţinut faptul că, mai mult decît în alte situaţii, depistarea unor reacţii adverse produse asupra fătului este foarte dificilă, iar modelele experimentale utilizate în acest scop nu pot să confere o garanţie a inocuităţii.

3.1. CHIMIOTERAPICE ŞI ANTIBIOTICE

Substanţele din acest grup sînt frecvent folosite în cursul graviditătii pentru tratamentul unor infecţii, sau pentru prevenirea infecţiilor intrauterine. Majoritatea substanţelor determină concentraţii terapeutice la făt şi unele şi în lichidul amniotic. Determinările de concentraţie s-au făcut de obicei în cursul travaliului, a expulsiei sau în timpul intervenţiilor cezariene, după administrarea de doze unice la mamă, la diferite momente înainte de terminarea travaliului sau a intervenţiei, comparîndu-se concentraţiile din sîngele matern cu cele din sîngele ombilical.

Antibioticele care se leagă intens de albuminele plasmatice, cum este spre exemplu *doxiciclina* (vibramycin) (96%), produc niveluri mici în sîngele fetal, comparativ cu cel matern şi concentraţii nesemnificative în lichidul amniotic. *Meticilina* avînd o fixare mai redusă pe albumine (40%) realizează echilibrul de concentraţie mai repede şi la niveluri mai mari, atît în sîngele fetal cît şi în lichidul amniotic, iar *Ampicilina* (20% fixare) determină concentraţii superioare în sîngele fetal comparativ cu cel matern.

Aceste cunoştinţe sînt utile în alegerea antibioticului în scopul de a determina efecte terapeutice cît mai bune şi reacţii adverse cît mai reduse. Spre exemplu utilizarea de doxiciclină în doze mai mici, şi mai ales parenteral, poate produce niveluri plasmatice active la mamă ş. niveluri foarte reduse, fără importanţă, la copil. Deci o astfel de terapeutică este activă numai în cazul unor infecţii materne şi nu expune la riscuri fătul.

În cazul unor infecţii fetale este de preferat un antibiotic care determină concentraţii mari în organismul fetal şi în lichidul amniotic, cum este spre exemplu Ampicilina.

Sulfamidele traversează uşor placenta fără a produce efecte nocive directe asupra fătului *in utero*. Administrate însă la sfîrşitul sarcinii, sulfamidele şi mai ales cele cu fixare intensă pe albuminele plasmatice, persistă în organismul nou-născutului şi pot determina un icter grav prin deplasarea competitivă a bilirubinei fixată pe albumine. De aceea sulfamidele în general şi cele cu acţiune prelungită în special, cum este spre exemplu sulfametoxidiazina (Sulfametin), nu trebuie administrate în ultimele zile înainte de naştere.

Cotrimoxazolul (Septrin, Biseptol) prin conţinutul său în sulfametoxazol poate expune şi el la aceleaşi riscuri. Cu toate că nu s-au demonstrat experimental sau clinic efecte embriotoxice sau teratogene, cotrimoxazolul este contraindicat pe tot timpul gestaţiei.

Majoritatea antibioticelor din grupul *aminoglicozidelor* şi în special streptomicina, kanamicina, gentamicina şi tobramicina sînt contraindicate pe toată perioada gestaţiei, sau vor fi utilizate cu multă prudenţă, numai pentru indicaţii vitale, datorită faptului că pot determina efecte neurotoxice acusticovestibulare. Părerile nu sînt unanime în această direcţie, iar leziunile observate apar după doze mari şi tratamente prelungite afectînd în special percepţia din domeniul frecvenţelor înalte, adică a zonei de vibraţii care nu apare în vorbirea curentă.

Scanned with OKEN Scanner

Penicilinele şi *cefalosporinele* sînt lipsite de efecte toxice pentru făt. Penicilinoterapia sifilisului matern poate în unele cazuri să producă moartea fătului prin reacţii de tip Herxheimer.

Tetraciclinele administrate în a 2-a jumătate a sarcinii produc malformaţii dentare la copil constînd în colorarea ireversibilă a dinţilor, prin formarea de chelaţi cu calciul. De asemenea mai pot produce alterări ale smaltului dentar, ca şi tulburări reversibile în creşterea oaselor. Prin legarea de albuminele plasmatice ele pot produce efecte de deplasare a bilirubinei, menţionate mai înainte.

Cloramfenicolul restant în organismul nou-născutului, ca urmare a administrării imediat înainte de naştere, mai ales în doze mari, expune la accidente de tipul sindromului cenuşiu. Metabolizarea sa în organismul nou-născutului este deficitară, datorită imaturităţii enzimatice a acestuia. Se produce acumularea unui metabolit intermediar toxic. De aceea un tratament cu cloramfenicol va fi oprit cu cîteva zile înainte de naştere.

Novobiocina este contraindicată înainte de naştere, putînd să producă o agravare a icterului neonatal, sau chiar icter nuclear. Această acţiune se explică prin inhibarea glucuronoconjugării bilirubinei şi aşa deficitară la nou-născut.

Chimioterapicele cu *potenţial citotoxic* (griseofulvina, nitrofurantoina, trimetoprimul, pirimetamina, rifampicina) sînt contraindicate în primul trimestru, expunînd la efecte teratogene.

Acidul nalidixic este contraindicat în primul trimestru de gestaţie, ca şi înainte de naştere expunînd la efecte teratogene, respectiv la tulburări în transportul bilirubinei.

Izoniazida şi etambutolul nu produc efecte teratogene sau embriotoxice, atît în condiţii experimentale cît şi clinic.

Protionamida şi etionamida produc efecte teratogene experimental; la om nu s-au observat însă astfel de efecte.

Chinina expune la embriopatii grave, dacă este utilizată în primele săptămîni de sarcină, iar mai tîrziu, în special către sfîrşitul sarcinii poate declanşa un travaliu prematur. *Chinidina* are efecte similare, însă de mai mică intensitate.

Chimioterapicele anticanceroase sînt contraindicate în mod absolut, datorită efectelor intense embriotoxice şi teratogene.

Antihelminticele, mai ales cele cu un grad ridicat de toxicitate, pot produce efecte toxice generale atît asupra mamei, cît şi asupra fătului, eventual declanşarea travaliului.

3.2. MEDICAŢIA HORMONALĂ

Estrogenii şi progesteronul sînt utilizaţi frecvent în cursul sarcinii pentru corectarea unor tulburări endocrine, pentru prevenirea avortului şi a naşterii premature. Aceşti hormoni nu au efecte nocive asupra fătului, acţiunea lor încadrîndu-se de fapt în procesele fiziologice normale de homeostazie.

Spre deosebire de viaţa extrauterină, la făt glandele cu secreţie internă nu sînt vital indispensabile, ele avînd bineînţeles un rol important în dezvoltarea funcţională şi morfologică a organismului fetal. Homeostazia la făt este asigurată de hormonii produşi de mamă.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea abortivă a dozelor mari de estrogeni este discutabilă, unii autori considerînd că, în anumite condiţii, pot fi utilizaţi pentru prevenirea avortului. Efectul teratogen al estrogenilor este de asemenea discutabil; se presupune de fapt că malformaţiile care apar în urma unor tratamente cu estrogeni sînt datorite diverselor defecte ale oului, compromis înainte de începerea tratamentului.

Acţiunea estrogenilor asupra organelor genitale ale fătului este uneori paradoxală, citîndu-se cazuri de masculinizare. Efectul se observă în special după administrarea de stilbestrol. Masculinizarea s-ar putea explica prin hiperplazie suprarenală sau prin reducerea metabolismului androgenilor datorită excesului de estrogeni.

Progesteronul natural nu are nici o acţiune nocivă asupra fătului. Unii compuşi progestativi de sinteză prezintă însă riscuri pentru făt. Modificările structurale ale progesteronului natural pot realiza structuri apropiate de testosteron şi implicit efecte androgenice care duc la masculinizarea fătului feminin. Astfel de substanţe se găsesc în grupul derivaţilor 17-substituiţi.

Un risc deosebit este produs de administrarea de contraceptive orale în cursul sarcinii, în cazul în care femeia nu ştie că este însărcinată, considerînd amenoreea ca întîmplătoare.

Utilizarea unor doze mari de progestative sau de estrogeni poate produce diferite interferenţe cu alte medicaţii în procesele de transport sau în cele de metabolizare, cu implicaţii mai marcate la mamă, dar posibile şi la nou-născut.

Hormonii cortico-suprarenali utilizaţi de obicei în tratamente de lungă durată, pentru afecţiuni cronice ale mamei, pot determina o insuficienţă cortico-suprarenală la nou-născut prin inhibiţia secreţiei de ACTH. Cercetări mai recente au arătat însă niveluri normale de cortizol la nou-născuţii din mame care au primit o corticoterapie intensivă şi de durată.

Corticoterapia aplicată în primele săptămîni de gestaţie poate determina efecte teratogene interesînd în special masivul facial (dehiscenţă palatină) şi apariţia unor malformaţii cardio-vasculare. Experimental s-a demonstrat că frecvenţa malformaţiilor este strîns legată de doză şi de durata tratamentului.

Clinic, se pare că efectele teratogene sînt minime şi apar numai în cazul corticoterapiei efectuate în cursul primului trimestru. Ţinînd seama de aceste aspecte, corticoterapia este contraindicată în cursul primului trimestru, dar poate fi utilizată cu prudenţă pentru indicaţii vitale, mai ales spre sfîrşitul sarcinii.

În ultimul timp corticoterapia tinde chiar să-şi lărgească indicaţiile din cursul sarcinii, fiind utilizată pentru a induce maturizarea pulmonară a nou-născutului prin stimularea producţiei alveolare de surfactant.

Steroizii anabolizanţi sînt în principiu contraindicaţi pe toată durata sarcinii.

Antitiroidienele de sinteză pot produce o inhibare a glandei fătului, cu tulburările caracteristice. Tiroida fetală începe să funcţioneze după luna a 4-a de gestaţie. Derivaţii de tiouracil inhibă sinteza de tiroxină şi sînt responsabili de apariţia unor cazuri de gușă congenitală.

Iodul radioactiv este contraindicat în sarcină determinînd grave tulburări prin distrugerea tiroidei fetale.

Scanned with OKEN Scanner

Antidiabeticele. Insulina prezintă efecte teratogene în condiții experimentale, acțiunea explicîndu-se prin hipoglicemie. În cazul în care efectul hipoglicemiant este corectat nu mai apar nici efectele teratogene.

Datele referitoare la traversarea placentară a insulinei la femeie sînt contradictorii. Recent s-a demonstrat, că la termen pasajul transplacentar al insulinei este practic absent, în special datorită inactivării sale la nivelul placentei. Pe aceste date, ca și pe numeroase observații clinice, se admite că malformațiile apărute la copii din mame diabetice au drept cauză mai mult tulburările metabolismului glucidic decît acțiunea insulinei. Insulina poate și trebuie să fie utilizată în cursul sarcinii, cu condiția unei posologii exacte, adaptate la diferite situații, sub supravegherea atentă a glicozuriei, glicemiei și evitarea apariției unei acidoze cu consecințe foarte grave pentru făt.

Insulina poate modifica efectul altor medicamente și în special a narcoticelor. Pe de altă parte efectul hipoglicemiant al insulinei poate fi potențat de unele substanțe, sau redus de altele.

Antidiabeticele orale sînt contraindicate în cursul sarcinii avînd efecte teratogene certe și producînd moarte fetală.

3.3. NARCOTICE

Narcoticele inhalatorii (gaze sau vapori) se caracterizează printr-un pasaj transplacentar foarte rapid cu realizarea unui echilibru de concentrație imediat. Această particularitate, ca și rata mare de eliminare pe cale respiratorie, explică pe de o parte posibilitatea frecventă a unei deprimări respiratorii la nou-născut dar pe de altă parte durata scurtă a acestei deprimări și deci în condițiile unei reanimări corecte, lipsa ei de gravitate.

În unele situații efectele nocive asupra nou-născutului nu rezultă din acțiunea directă a narcoticului, ci din interacțiuni cu alte medicații, din modificări produse asupra funcțiilor organismului matern, sau prin diverși factori obstetricali.

Spre exemplu, hipoxia maternă, produsă de protoxidul de azot, poate determina acidoză metabolică fetală. Se poate produce o deprimare cardiorespiratorie prin ciclopropan ca urmare a asocierii cu alte medicații. Halotanul produce o depresie fetală mai marcată ca alte narcotice, avînd în plus și efecte relaxante uterine.

S-a sugerat că expunerea repetată la narcoticele inhalatorii în cursul sarcinii ar crește riscul teratogenității, constatîndu-se un procent mai mare de malformații în cazul copiilor născuți de femei din personalul sălilor de operație care au posibilitatea de a inhala zilnic cantități reduse de narcotice.

Narcoticele injectabile (barbiturice și tiobarbiturice) traversează relativ repede placenta, echilibrul de concentrație mamă-făt stabilindu-se în aproximativ 30 min. La aceste substanțe nivelul sanguin matern scade foarte repede, ca urmare a captării rapide a narcoticului de țesuturile grase. Astfel echilibrul materno-fetal se realizează la concentrații mult mai reduse față de concentrația maximă obținută la mamă. Așa se poate explica de ce după administrare de tiopental cu 10 min. înainte de cezariană mama este în narcoză în timp ce copilul nu prezintă efecte deprimante în momentul extracției.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste particularităţi farmacocinetice situează narcoticele injectabile (cu acţiune ultrascurtă) în categoria substanţelor lipsite de risc fetal cu condiţia unei utilizări corecte.

Hidroxidiona, spre deosebire de barbiturice, produce o deprimare marcată a nou-născutului însă în general fără riscuri majore.

3.4. HIPNOTICE ŞI PSIHOTROPE

Accidentele produse de talidomidă au constituit un semnal de alarmă, dar în acelaşi timp au produs şi o restrîngere exagerată în utilizarea acestui grup de substanţe.

În general, medicaţia hipnotică şi psihotropă este de utilizat cu prudenţă pentru 2 motive: eventualitatea producerii de efecte teratogene, în cazul administrării în prima parte a sarcinii (nu este obligatoriu pentru toate substanţele) şi efectele deprimante la nou-născut, ca urmare a impregnării organismului acestuia, în cazul administrării înainte de travaliu.

Pe lîngă aceste 2 aspecte, se va ţine seama că unele substanţe psihotrope pot influenţa diferite alte funcţii, interferă cu medicaţia sinaptică, au acţiune remanentă, toate acestea condiţionînd numeroase interacţiuni cu alte medicamente.

Barbituricele cu acţiune lungă sau intermediară (fenobarbitalul, ciclobarbitalul) administrate înaintea travaliului, în doze mari, eventual asociate altor medicaţii, pot determina depresii marcate şi de durată la nou-născut, metabolizarea lor fiind mai redusă, datorită insuficienţei enzimatice neonatale.

„Sindromul de impregnare" prin barbiturice cu acţiune prelungită se caracterizează prin depresie neurologică, respiratorie, eventual tulburări sfincteriene şi de reglare termică.

Administrarea de fenobarbital mai multe zile consecutive produce, prin inducţie enzimatică, o creştere a activităţii enzimelor microsomiale hepatice ale nou-născutului, efect care după unii ar putea fi util în corectarea deficitului de metabolizare al bilirubinei.

Nu s-au semnalat efecte teratogene prin barbiturice.

Tranchilizantele şi neuroleptícele sînt în principiu contraindicate în prima parte a sarcinii, însă frecvent utilizate înainte de travaliu, ca medicaţie asociată anesteziei obstetricale, sau pentru corectarea unei hiperexcitabilităţi miometrice (în special diazepamul). În privinţa efectului teratogen există păreri controversate.

Fenotiazinele (clorpromazina, prometazina, promazina) utilizate înainte sau în cursul travaliului respectiv în cursul cezarienei sînt responsabile de efecte deprimante la nou-născut. În plus aceste substanţe potenţează considerabil, atît ca intensitate, cît şi ca durată, efectul deprimant central al altor substanţe, expunînd la accidente grave.

Fenotiazinele, prin hipotensiunea pe care o produc la mamă, ca urmare a efectului alfa-blocant adrenergic, pot reduce fluxul sanguin utero-placentar. Post partum, derivaţii fenotiazinici pot determina inhibarea mecanismelor de termoreglare ale nou-născutului, şi aşa imperfecte, ca urmare atît a depresiunii centrale, cît şi a blocării alfa-receptorilor adrenergici.

Scanned with OKEN Scanner

Studii recente au arătat că în urma unor tratamente de durată cu clorpromazină în timpul gestației este posibilă apariția unei retinopatii la nou-născut, datorită afinității substanței pentru țesuturile cu melanină. Efecte similare s-au observat și la copii născuți din mame care au primit tratamente prelungite cu clorochin.

Antivomitivele, derivați de ciclizină și unele antihistaminice administrate în prima lună de gestație pot prezenta efecte teratogene.

3.5. ANTIDEPRESIVE

Substanțele cu acțiune I.M.A.O. conferă riscuri prin creșterea toxicității anesteziei obstetricale, prin potențarea antihipertensivelor, cu producerea unor hipotensiuni grave, prin potențarea morfinicelor cu riscul unor depresii respiratorii și colaps cardio-vascular, prin potențarea efectului hipertensiv al extractelor retrohipofizare.

Antidepresivele imipraminice, pe lîngă efectele produse asupra mamei, prin interferențe cu numeroase alte medicații, pot produce la nou-născut tulburări cardiace variate, decelabile electrocardiografic.

3.6. ANALGEZICE

Morfina și derivații săi traversează ușor placenta atingînd concentrații active în organismul fetal. Impregnarea acestuia înainte de naștere poate determina fenomene de depresie respiratorie și manifestări asfixice, favorizate și de alți factori centrali sau pulmonari.

Toate analgezicele morfinice sînt antagonizate, din punct de vedere al acțiunii lor depresive respiratorii, de compuși de tipul nalorfinei. Antagonismul poate fi realizat nu numai prin administrarea substanței la nou-născut ci și antepartum, imediat înaintea expulziei, datorită transportului placentar foarte rapid al acestor compuși.

Nalorfina administrată fără discernămînt în depresii respiratorii de altă cauză, poate produce o agravare a acestora, avînd în astfel de situații efecte similare cu ale morfinei.

Derivații de sinteză sînt preferați morfinei avînd o acțiune deprimantă ceva mai puțin marcată.

Teama față de acțiunea depresivă a analgezicelor morfinice nu trebuie să ducă la înlăturarea lor din terapeutica obstetricală. Înlocuirea lor cu doze mari de sedative sau tranchilizante duce de regulă la depresii respiratorii marcate care nu au un antagonist specific.

Utilizarea repetată a morfinicelor la mamă poate determina pe lîngă inhibarea creșterii intrauterine și fenomene de abstinență la nou-născut.

Sindromul de abstinență apare după un timp de latență de cîteva zile și constă în tulburări de deglutiție, agitație, mergînd pînă la convulsii. În absența tratamentului, evoluția este de obicei mortală, prin vărsături, diaree, deshidratare, acidoză etc. Sindromul este deosebit de marcat în cazul intoxicației cu morfină, heroină și mai redus la metadonă.

Scanned with OKEN Scanner

Morfina are şi unele efecte favorabile asupra nou-născutului, producînd inducţie enzimatică cu reducerea hiperbilirubinemiei neonatale. Ea determină de asemenea stimularea sintezei de surfactant pulmonar.

Analgezice-antipiretice. Acidul acetilsalicilic poate expune la riscuri, prin acţiunea sa hipoprotrombinizantă şi de inhibare a agregării plachetare. După doze mari şi tratamente prelungite pînă în timpul travaliului s-au semnalat la nou-născuţi manifestări hemoragice frecvente şi grave. De aceea se va întrerupe administrarea în zilele precedente travaliului.

Alţi derivaţi salicilici au în principiu aceleaşi efecte, însă de mai mică intensitate. În unele situaţii se poate observa un sindrom de abstinenţă la nou-născut, în cazul în care mama a utilizat cantităţi mari de acid acetilsalicilic.

Antiepilepticele, mai ales fenobarbitalul şi hidantoina, pot determina uneori la nou-născut un sindrom de abstinenţă de intensitate redusă, constînd în hipertonie şi iritabilitate, care cedează progresiv fără a pune probleme deosebite de tratament.

Riscul teratogen al difenilhidantoinei şi carbamazepinei nu a putut fi demonstrat experimental.

Anestezicele locale utilizate în special pentru infiltraţii, pentru administrare intrarahidiană sau epidurală în cursul expulziei, nu produc în general efecte nocive asupra nou-născutului, cu condiţia să nu determine o scădere tensională marcată la mamă, cu manifestări asfixice la făt.

Pasajul prin placentă a anestezicelor locale este rapid, putînd determina uneori reacţii adverse la nou-născut. Acestea depind, printre altele, şi de structura substanţei. Astfel derivaţii cu structură esterică (de tipul procainei) sînt mai puţin toxici, pentru nou-născut, fiind metabolizaţi atît de esterazele plasmatice, cît şi de enzimele hepatice. Derivaţii amidici (de tipul lidocainei) sînt metabolizaţi numai de enzimele hepatice, deficitare la nou-născut, reacţiile adverse fiind astfel mai frecvente, comparativ cu cele produse de esteri. Principalele manifestări constau în depresii nervoase şi tulburări circulatorii.

3.7. ANTIHIPERTENSIVE

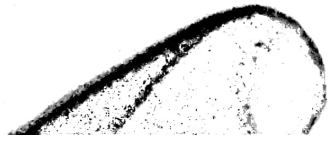
Reserpina este lipsită de efecte teratogene. Poate determina la nou-născut reacţii adverse comune cu cele de la adult, constînd în manifestări de tip colinergic: catar oculo-nazal, hipersecreţie bronşică, bradicardie, ca şi o stare de somnolenţă cu anorexie. Fenomenele pot persista timp de 7—10 zile, cedînd treptat fără a fi nevoie de o intervenţie terapeutică specială.

Hidralazina, frecvent utilizată în hipertensiunea gravidică, datorită efectului favorabil pe circulaţia splanhnică, şi în special renală, este lipsită de efecte nocive la nou-născut.

Alfa-metildopa şi clonidina sînt de asemenea fără risc fetal.

Toate aceste medicamente conferă însă riscuri majore în caz de asociere cu unele substanţe şi în special cu narcotice, putînd produce tulburări circulatorii grave.

Beta-blocantele (în special propanololul) sînt utilizate din ce în ce mai mult, atît pentru efectele antiaritmice, cît mai ales ca antianoxice cardiace şi antihipertensive.



Scanned with OKEN Scanner

În domeniul obstetrical beta-blocantele au o serie de dezavantaje, care le limitează considerabil utilizarea. Blocarea beta-receptorilor uterini poate determina declanşarea contracţiilor. S-a demonstrat de asemenea o acţiune de suprimare a răspunsului fetal normal la anoxie, efecte depresive, bradicardie şi hipoglicemie fetală. În cazurile de administrare repetată, probabil printr-o acţiune de menţinere continuă a unui tonus miometric crescut, se observă anomalii placentare, întîrzieri de creştere şi naşteri premature. Metabolizarea deficitară a propranololului la nou-născut face ca efectele (bradicardia şi hipoglicemia) să persiste timp de aproximativ 24 de ore după naştere.

Sarcinile în care s-a administrat propranolol se consideră ca sarcini cu risc crescut, administrarea sa fiind contraindicată, cu excepţia unor situaţii vitale.

Numeroase interferenţe cu alte medicaţii constituie un alt dezavantaj al utilizării propranololului în cursul gestaţiei.

Sulfatul de magneziu utilizat repetat în cursul toxemiei gravidice poate produce la nou-născut depresie centrală şi bloc neuromuscular. Fenomenele sînt favorizate de eliminarea mai lentă la nou-născut a ionului de magneziu. Copilul poate prezenta la naştere o stare letargică şi dificultăţi în declanşarea respiraţiei spontane. Este necesară o terapie intensivă, mergînd pînă la exanguinotransfuzie. Administrarea de calciu ionizabil nu este eficace.

Diureticele, larg utilizate în cursul gestaţiei, sînt lipsite de efecte nocive asupra fătului, cu condiţia unei indicaţii corecte şi evitarea perturbărilor hidroelectrolitice la mamă. S-au citat cazuri de trombocitopenie la făt după ultilizare de tiazide. Unele malformaţii au fost considerate ca avînd drept cauză hipopotasemia produsă de tiazide. Li se atribuie de asemenea şi un efect toxic hepatic sau pancreatic fetal, fără a exista suficiente date în acest sens.

Diureticele acidifiante (clorura de amoniu şi acetazolamida) pot expune la acidoză metabolică fetală.

3.8. ALTE MEDICAŢII

Dicumarolicele sînt contraindicate în sarcină, putînd să favorizeze hemoragii fetale grave cu mortalitate ridicată.

Ocitocicele. Ocitocina de extracţie şi de sinteză poate produce efecte nocive, nu prin acţiune directă asupra fătului, ci prin creşterea exagerată a tonusului uterin. Utilizarea corectă, cu o posologie adecvată ţinînd seama de diferite interferenţe medicamentoase, evită astfel de accidente. Ocitocina de extracţie conferă în plus riscul hipertensiunii la mamă şi eventual a unor accidente de natură alergică.

Vitaminele. Administrarea excesivă de vitamină D la mamă poate prelungi sarcina, determină calcificări anormale la nivelul placentei şi la făt.

Vitamina K sintetică, în doze mari, poate determina hiperbilirubinemie prin hemoliză la nou-născut.

Vaccinările. Unele vaccinuri (antitetanic) nu conferă riscuri, în timp ce altele (antitific, antidifteric) sînt contraindicate. Sînt contraindicate de asemenea vaccinările cu virus viu. Vaccinul antivariolic este contraindicat în primele 3 luni de sarcină, iar cel antirubeolic nu se va face decît sub asigurarea unei contracepţii eficiente.

Scanned with OKEN Scanner

Concluzii

Complexitatea situațiilor determinate de utilizarea diferitelor medicamente administrate în timpul sarcinii face imposibilă stabilirea unor atitudini care să poată fi schematizate în mod rigid.

Din experiența de pînă acum în acest domeniu, experiență încă plină de lacune, se pot însă schița cîteva concluzii generale, aplicabile diferențiat de la caz la caz.

1. Să se evite pe cît posibil utilizarea medicamentelor în cursul gestației și să se limiteze timpul de administrare la strictul necesar.

2. Să se utilizeze numai medicamente a căror inocuitate este bine cunoscută și doar în situații vitale, pentru medicamentele care conferă un oarecare risc fetal.

3. Să se țină seama de faptul că pentru multe medicamente noi nu există încă o experiență clinică satisfăcătoare în acest domeniu.

4. Să se evite asocierile medicamentoase, pentru a nu produce interferențe terapeutice nocive.

5. Pediatrul trebuie să fie avizat asupra unei „impregnări medicamentoase" a nou-născutului sau a eventualității unui sindrom de abstinență, urmînd a lua măsurile specifice de terapie intensivă.

Scanned with OKEN Scanner

4. ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE

Prof. dr. doc. M. VOICULESCU

4.1. ASPECTE INTRODUCTIVE

4.1.1. DEFINIŢIE ŞI NOMENCLATURĂ

Prin antibiotice, *stricto sensu*, s-au înţeles la început acele substanţe cu efect antimicrobian, produse de un microorganism şi obţinute prin extracţia naturală (bio-sinteză). Între timp însă, de-a lungul anilor, aproape toate antibioticele s-au obţinut pe cale de sinteză, sau de semisinteză, încît producţia unui antibiotic pe cale biologică (extracţie) sau chimică, este decisă numai de considerente de rentabilitate. De aceea, în prezent termenii şi noţiunile de *antibiotic* şi *chimioterapic* au devenit *sinonime*, utilizîndu-se cînd unul cînd altul. Se mai foloseşte şi denumirea generică de *substanţe antimicrobiene*.

Faţă de numărul mare de antibiotice cunoscut astăzi şi fabricate în diferite ţări, cu variate denumiri, a devenit indispensabil să se adopte o denumire comună: *Denumirea comună internaţională* (D.C.I.) aleasă şi recomandată de O.M.S. De observat că în aceste denumiri ortografia este simplificată, scriindu-se spre exemplu gentamicină (fără „y"), cefalotină (fără „ph"), meticilină (fără „th") etc.

Fiecare fabricant este obligat ca, pe lîngă denumirea de fabrică, să redea în paranteză (DCI) (denumirea comună internaţională).

4.1.2. CLASIFICAREA ANTIBIOTICELOR ŞI CHIMIOTERAPICELOR

Pentru o prezentare ordonată şi utilă, antibioticele pot fi clasificate după următoarele criterii:

a) *După formula chimică* (unul din criteriile cele mai utilizate). Exemple: *beta-lactamine* (peniciline şi cefalosporine), *aminoglicoside* (gentamicina, kanamicina etc.), *macrolide* etc.

b) *După modul de acţiune se disting:*

— *Antibiotice bactericide*

— *Antibiotice bacteriostatice*

Această împărţire prezintă importanţă clinică, atît prin aplicările terapeutice în funcţie de modul de acţiune, cît şi în problema asocierii de antibiotice (bactericid cu bactericid şi nu bactericid cu bacteriostatic).

Scanned with OKEN Scanner

Antibioticele bactericide acționează prin lezarea ireversibilă și omorîrea germenilor respectivi, cu condiția ca aceste antibiotice să realizeze o *concentrație suficient de înaltă și cu o anumită durată de acțiune, la locul infecției.*

Avantajele antibioticelor *bactericide* sînt ușor de înțeles, atît prin efectul lor bactericid, cît și prin rapiditatea cu care lucrează, chiar în condiții de slabă apărare din partea organismului gazdă. *Ele sînt adecvate pentru tratamentul de atac în infecțiile acute* (septicemii, pneumonii severe) sau cu caracter fulgerător, situații în care mijloacele de apărare ale organismului sînt depășite.

— *Antibioticele bactericide* sînt indicate și în *infecțiile prelungite, cronice și recidivante* care pot fi atacate de cure de atac intermitente (spre ex.: doze mari de antibiotice pe cale i.v. la intervale de 12 ore în endocarditele lente).

— *Antibioticele bactericide sînt extrem de indicate în infecțiile care evoluează pe organisme tarate*, cu mijloace slabe de apărare precum și la bolnavii care primesc corticoizi, citostatice sau roentgenterapie, și a căror apărare imunologică este astfel deprimată, sau complet inhibată.

În clinică trebuie să fim însă prudenți cînd administrăm *antibiotice bactericide* în doze mari care pot declanșa, prin rapida omorîre a germenilor, o cantitate mare de endotoxine, realizînd *sindromul Herxheimer* (observat în sifilis, febra recurentă, bruceloză etc.), precum și fenomene intense alergice.

Antibioticele bacteriostatice acționează împiedicînd multiplicarea germenilor, eliminarea finală a acestora din organism fiind realizată de mijloacele de apărare ale organismului. Dacă acestea sînt insuficiente, sau dacă antibioticul este oprit prematur, multiplicarea germenilor se reia și apariția recidivelor devine posibilă. Pentru acest motiv, antibioticele bacteriostatice — care nu pot împiedica ca numărul viabil de germeni să rămînă constant un anumit timp — *trebuie administrate pentru o durată suficient de lungă și în doze adecvate.*

Antibioticele bacteriostatice sînt indicate mai ales în *infecțiile ușoare sau medii*, în care organismele respective dispun de o bună capacitate de apărare, și sînt asociate cu alte medicații pentru potențarea acțiunii antimicrobiene.

Notă. Diferențierea între antibiotice bactericide și bacteriostatice *nu este totdeauna riguroasă.* Adesea diferența între aceste moduri de acțiune este mai mult de *ordin cantitativ* (decît calitativ), în funcție de *gradul de concentrație al antibioticului și durata sa de acțiune la locul infecției.* De aceea un antibiotic bacteriostatic poate deveni bactericid în doze mari, prin realizarea unor concentrații înalte la locul infecției.

În practică și pentru doze uzuale este totuși bine să ținem seama de diferențierea între antibioticele de tip *bactericid* de cele de tip *bacteriostatic.*

În tabelul 4. I redăm o clasificare a antibioticelor după acest criteriu.

Tabelul 4.I

Clasificarea unor antibiotice după modul de acțiune
(bactericid sau bacteriostatic)

Bactericide	*Bacteriostatice*
Peniciline (Penicilina G, V, sintetice)	Penicilinele semi-
	Tetracicline
	Cloramfenicol
Cefalosporine	Eritromicina
Aminoglicoside:	Spiramicina
— Streptomicina	Oleandomicina
— Kanamicina	Lincomicine

(Continuare tabelul 4.1)

— Gentamicina — Paramomicina — Monomicina — Framicetina — Tobramicina — Sisomicina — Amikacina — Netilmicina Colimicina Polimixina Pristinamicina Cicloserina Rifamicina	Acid nalidixic Nitrofurani Sulfamide

c) *După spectrul de acțiune*, împărțirea antibioticelor în funcție de mărimea *spectrului lor de acțiune antimicrobiană: antibiotice cu spectru larg și antibiotice cu spectru strîmt*, se mai bucură în practică de o oarecare atenție. Astfel, penicilina și eritromicina sînt privite ca antibiotice cu „spectru strîmt", iar tetraciclina, cloramfenicolul și altele, ca antibiotice cu „spectru larg".

Unele antibiotice au un spectru predominant spre bacterii gram pozitive, altele spre cele gram negative, iar altele cuprind și unele bacterii gram pozitive și gram negative.

În realitate, spectrul de acțiune al unui antibiotic *are numai valoare orientativă*, deoarece rezistența germenilor față de fiecare antibiotic poate varia mult în timp, și după regiuni. Mai important este să cunoaștem *„spectrul de inactivitate"* — ceea ce în practică se rezolvă prin efectuare de antibiograme pentru fiecare caz în parte, și orientativ, prin sondaje repetate asupra comportării germenilor față de variate antibiotice, cercetate pe plan local ori regional.

În prezentarea antibioticelor vom ține, totuși, seama *și de spectrul de acțiune preferențial*, grupînd separat: chimioterapice antifungice, chimioterapice antiprotozoare, chimioterapice antivirale etc.

4.2. PROBLEME GENERALE ALE ANTIBIOTICELOR

4.2.1. MECANISMUL DE ACȚIUNE

Mecanismul de acțiune al antibioticelor este variat, fiind bine cunoscut pentru unele, dar pentru altele numai parțial cunoscut sau neelucidat.

Redăm principalele tipuri de mecanisme de acțiune:

a) *Acțiunea asupra peretelui celular al bacteriilor* este realizată de: peniciline (inclusiv cele semisintetice), cefalosporine, cicloserina, bacitracina, novobiocina. Importanța practică a acestui mecanism de acțiune constă în aceea că acțiunea acestor antibiotice se exercită cu succes, numai în *faza de metabolism activ și de multiplicare a germenilor*. În perioada de repaus a germenilor fără membrană (protoplaști, forme L) mycoplasme, antibioticele de acest tip *nu acționează*.

b) *Acțiunea asupra integrității sau funcției membranei citoplasmice*. Din această categorie fac parte: polimixinele (E și B), tirotricina, gramicidina, precum și unele antibiotice antifungice: nistatin și amfotericina B (aceste antibiotice polienice acționează numai asupra fungilor, deoarece numai aceștia posedă steroli în membrană).

Scanned with OKEN Scanner

De observat că antibioticele care acționează asupra membranei citoplasmice nu sînt dependente de faza de multiplicare a germenilor (acționează și în perioada de repaus a acestora).

c) *Inhibiția sintezei proteice a bacteriilor* constituie mecanismul de acțiune a următoarelor antibiotice: cloramfenicol, tetracicline, macrolide (eritromicina, pristinamicina), lincomicina și clindamicina și aminoglicoside (kanamicina, neomicina, gentamicina, streptomicina etc.).

Aceste antibiotice acționează asupra bacteriilor în prezența unui metabolism activ, fără însă ca această acțiune să depindă mult de faza de multiplicare a acestora.

d) *Inhibiția sintezei acizilor nucleici* este realizată de *acidul nalidixic* și *griseofulvină* (inhibitori puternici ai sintezei ADN). Pirimidinele halogenate (IDU) acționează față de virusuri interferînd încorporarea timidinei în ADN viral (acțiune folosită în tratamentul infecției herpetice).

e) *Antagonism competitiv* prin intervenția unor metaboliți esențiali analogi, tip de acțiune care apare la: sulfamide, PAS, trimetoprim și combinația *cotrimoxazol* („Septrin"). În cazul acestuia din urmă se acționează asupra producției de acid folic bacterian în două puncte diferite ale metabolismului folat, realizîndu-se un dublu blocaj al metabolismului bacterian și avînd ca rezultat o *acțiune bactericidă.*

4.2.2. FARMACOCINETICA ANTIBIOTICELOR (CONSIDERAȚII PRACTICE)

Nu se poate concepe înțelegerea acțiunii unui antibiotic și aplicarea cu succes a acestuia la bolnav fără a se cunoaște *farmacocinetica respectivă* în care se cuprind mai multe procese ce se succed în etape:

— Absorbția (resorbția) antibioticului
— Legarea sa de proteinele serice (în proporții variabile)
— Repartiția sa în compartimentele din organism (sînge, conținut intestinal, L.C.R. etc.)
— Difuziunea în țesuturi
— Transformarea și metabolizarea în organism
— Eliminarea din organism.

În aprecierea fiecărui antibiotic trebuie să ținem seama și de particularitățile acestor aspecte.

Destinul unui antibiotic în organism este, deci, determinat de o serie de procese, așa cum au fost mai sus amintite, motiv pentru care fiecare antibiotic (ca orice medicament) este supus, înainte de a fi dat în uz, unui studiu farmacocinetic aprofundat. Trebuie ținut, însă, seama că, *o serie de factori și stări particulare fiecărui individ pot afecta dinamica circulației medicamentului în organism*, modificînd cantitatea de antibiotic care ajunge la locul de acțiune, cît și durata acestei acțiuni. Astfel, absorbția pe cale digestivă poate fi modificată de starea mucoasei intestinale, de motilitatea intestinală, de alimentație și mai ales de debitul sanguin intestinal (dinamica circulatorie). Starea funcțională a ficatului, existența unei insuficiențe renale, anumiți factori genetici și variate interacțiuni medicamentoase modifică de regulă absorbția, metabolismul și eliminarea fiecărui antibiotic.

Pentru acest motiv, în administrarea antibioticelor este necesar ca pe lîngă *cunoașterea farmacocineticei normale* (uzuale) a *fiecărui antibiotic* să sesi-

Scanned with OKEN Scanner

zăm și anumite situații individuale, speciale, recurgînd la controluri de laborator, de farmacocinetică (mai ales în antibioterapia prelungită).

O noțiune importantă — care intervine în prima etapă — absorbția antibioticului — este aceea de *biodisponibilitate* prin care se înțelege *proporția și viteza de eliberare a substanței active din forma galenică a antibioticului administrat pe cale digestivă și absorbția sa consecutivă*. Biodisponibilitatea unui antibiotic depinde astfel de: pH (acid sau alcalin) de structura sa fizică (micronizarea în particule fine crește proporția și viteza de rezorbție) de forma amorfă sau cristalină a produsului etc.

Absorbția digestivă a antibioticelor variază și după fiecare antibiotic, distingînd astfel (în procente din doza orală):

Antibiotice cu absorbție de 80—95%: doxiciclina, clindamicina, cloramfenicol, amoxicilina, rifampicina, nitrofurantoin, dicloxicilina, acid nalidixic.

Antibiotice cu absorbție de 60—70%: oxacilina, tetraciclina, sulfamide, novobiocina.

Antibiotice cu absorbție de 30—50%: lincomicina, ampicilina, penicilina V, macrolide.

Alte noțiuni practice importante de farmacocinetică sînt următoarele:

Concentrația serică a antibioticului administrat este rezultatul unui complex de factori: absorbția digestivă, difuziunea tisulară , procesul de metabolizare și ritmul de eliminare. Acțiunea acestor factori determină *variații considerabile individuale în concentrațiile serice* după aceeași doză de antibiotic administrată. În aprecierea unui antibiotic se reține media rezultată din mai multe concentrații serice cercetate, dar în practică, pentru tratamente antimicrobiene în infecții severe, ori de durată este necesar să precizăm pentru fiecare caz în parte *concentrația serică de antibiotic* și mai ales *concentrația minimă inhibitorie* (C.M.I.).

De asemenea, este important să cunoaștem, pentru fiecare antibiotic, care este *volumul său de repartiție între sînge și difuziunea tisulară*: cît rămîne în sînge și cît trece în țesuturi — ceea ce contează mult în infecții localizate în anumite țesuturi sau compartimente. Astfel, concentrațiile biliare sînt foarte bune pentru următoarele antibiotice: tetraciclină, eritromicină, lincomicină și rifampicină; bune pentru penicilină, ampicilină, streptomicină și cefalosporine; slabe ori nule pentru alte antibiotice.

Difuzarea în l.c.r. este în general slabă, fiind bună pentru *sulfamide, cotrimoxazol, metronidazol, izoniazidă* și *cloramfenicol* și *satisfăcătoare* pentru penicilină, peniciline semisintetice, rifampicină; slabă sau nulă pentru celelalte antibiotice.

Difuziunea în seroase (pleurală, peritoneală) este bună pentru majoritatea antibioticelor și slabă ori nulă pentru aminoglicoside, nitrofurani și acidul nalidixic.

În urină concentrațiile pentru antibiotice și chimioterapice sînt de regulă mari, sau foarte mari (în funcție de eliminarea și forma de eliminare prin urină).

Pentru fixarea *ritmului de administrare* a unui antibiotic (stabilirea intervalelor, în vederea menținerii unei concentrații ridicate) este necesar să cunoaștem *durata de înjumătățire* a concentrației serice a fiecărui antibiotic (timpul necesar reducerii la jumătate).

Difuzarea antibioticelor depinde și de gradul lor de legare *de proteinele serice*, care variază pentru fiecare antibiotic. Astfel, unele peniciline semisintetice (oxacilina, cloxacilina) ca și unele cefalosporine (cefazolina) au un

Scanned with OKEN Scanner

grad mare de legare de proteinele serice, mergînd la peste 80%. Partea legată nu poate difuza în țesuturi (l.c.r. etc.) și este, deci, biologic inactivă. Cu toate acestea, nici această parte nu este pierdută pentru tratament, legătura de proteine fiind reversibilă (legarea și desfacerea continuă), proteinele îndeplinind funcția astfel de stocaj (depozit plasmatic). O fixare puternică de proteine scade, teoretic, intensitatea efectului inițial al antibioticului, dar prelungește durata de acțiune, cu o eliminare renală lentă.

Transformarea și eliminarea antibioticelor. Ca și alte medicamente, există următoarele posibilități:

— Eliminarea în forma activă, nemodificată
— Eliminarea în formă activă, dar conjugată
— Eliminarea sub formă inactivă de metaboliți, liberi sau conjugați, mai puțin toxici, inactivați, uneori activi și ușor de filtrat prin rinichi.

Mecanismele de *inactivare* sînt enzimatice, care însă pot să prezinte mari variații de ordin genetic (inactivatori lenți de HIN, spre ex.) sau în funcție de vîrstă, cum este echipamentul enzimatic nedezvoltat al nou-născutului și prematurului (a se vedea subcapitolul antibiotice la sugari).

Eliminarea antibioticelor se face fie prin filtrare glomerulară exclusivă (tetraciclină, streptomicină), filtrare glomerulară și secreție tubulară (penicilina G etc.), filtrare, secreție și rezorbție tubulară (nitrofurantoina, sulfametazina).

Unele antibiotice prezintă un ciclu enterohepatic prin eliminarea masivă prin bilă și reabsorbție în intestin: rifampicina, ampicilina, tetraciclina, eritromicina.

Ținînd seama de aceste date multiple, rezultă că un antibiotic trebuie privit în ansamblu, pe baza tuturor datelor de farmacocinetică.

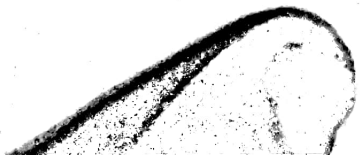
4.2.3. REZISTENȚA MICROBIANĂ LA ANTIBIOTICE

În mod practic, prin rezistența microbiană la antibiotice se înțelege *calitatea unui germene de a se multiplica în prezența unui antibiotic, în condițiile de concentrație minimă inhibitorie (CMI) care se poate obține cu acel antibiotic in vivo.*

Se deosebesc următoarele tipuri de rezistență:

a) *Rezistența naturală* este prezentă *în mod spontan și constant la o specie microbiană*, avînd un caracter genetic. Exemple: rezistența la penicilină a unor bacili gram-negativi (E. coli, b. piocianic etc.), sau a mycoplasmelor. Această rezistență cu caracter de specie, ori de tulpină, este în legătură cu modul de *acțiune al antibioticului respectiv*. Germenii mai sus citați sînt rezistenți la acțiunea penicilinei, deoarece aceasta acționează asupra peretelui celular și *numai dacă acesta conține muramylpeptide*, sau dacă microorganismul respectiv *posedă perete celular*. Or, bacilii gram negativi conțin numai 4—10% muramylpeptide, iar mycoplasmele sînt lipsite de peretele celular. O situație *similară au și formele L* (denumite și: protoplaști, sferoplaști sau *„persisters"*) care sînt bacterii ce *și-au pierdut peretele celular* în anumite condiții (forme de rezistență induse chiar de tratamentul cu antibiotice).

Un alt mod de rezistență naturală rezultă din prezența la unii germeni (unii stafilococi etc.) a unei enzime distrugătoare de penicilină: *penicilinaza.*



Scanned with OKEN Scanner

b) *Rezistența cîștigată* este aceea care se dezvoltă, în mod secundar, în cursul terapiei cu antibiotice, printr-o *selectare și multiplicare diferențiată a unor mutante microbiene rezistente*, existente în sînul populației microbiene. Rezistența cîștigată apare ca o consecință, or un efect advers al *antibioterapiei* — mai ales a celei abuzive — și se dezvoltă ca ritm, în două moduri: rapid ori lent.

— *Tipul rapid de dezvoltare a rezistenței* („într-o singură treaptă") este caracteristic pentru următoarele antibiotice: rifampicina, acidul nalidixic (Negram), eritromicina, lincomicina și clindamicina, novobiocina, streptomicina, kanamicina și alte antibiotice. Uneori *in vitro* această rezistență poate apărea chiar de la prima subcultură.

— *Tipul lent de dezvoltare a rezistenței* („în mai multe trepte") caracterizează: penicilina G și penicilinele de semisinteză, cefalosporine, polimixine, sulfamide, cotrimoxazol („Septrin") etc.

c) Rezistența prin *transfer* (transmisibilă sau „infecțioasă") este un tip de rezistență microbiană care apare ca rezultat al transferului de material genetic, de *origine cromosomică*, sau extra-cromosomică — purtător al factorului de rezistență față de unul sau mai multe antibiotice, — de la o bacterie rezistentă la alte bacterii sensibile, din aceeași specie, sau chiar la bacterii aparținînd altei specii.

Acest tip de rezistență (descoperit în 1959 de Watanabe) este considerat ca un fenomen de mare importanță în biologie, fiind pus în evidență la variate *Enterobacteriacee* (Shigella, Salmonella, E. coli) precum și la *stafilococi*. Rezistența prin transfer apare frecvent în populația bacteriană din intestinul uman, precum și în infecțiile urinare și ale căilor biliare. Deseori este vorba de o „multirezistență", aceasta apărînd față de mai multe antibiotice. Apariția multirezistenței transmisibile este favorizată de spitalizare și de abuzul de antibiotice.

Materialul genetic care poartă factorul de rezistență la antibiotice se află în:

— *cromosomul bacterian* („rezistența cromosomică")

— sau în *structura genetică extracromosomică*, în corpusculii denumiți *plasmide* ori *episomi* („rezistența extracromosomică").

Transferul acestui material genetic, purtător al rezistenței față de unul sau mai multe antibiotice se face printr-unul din următoarele trei mecanisme:

a) *Transformarea*, constînd din trecerea de ADN (acid desoxiribonucleic) din bacteria rezistentă, lizată, la o alta sensibilă.

b) *Transducția*, care constă din transferul materialului genetic prin intermediul unui bacteriofag, cînd acesta infectează o bacterie sensibilă.

c) *Conjugarea* sau *recombinarea* care constă din transferul materialului genetic de la o celulă la altă celulă bacteriană, prin contactul direct stabilit între acestea, cu ajutorul unei „punți" citoplasmatice formate între cele două celule.

Rezistența încrucișată este o rezistență care apare *simultan față de mai multe antibiotice înrudite între ele prin structura lor chimică sau mecanismul de acțiune.* Această situație este prezentă, spre exemplu, în: grupul tetraciclinelor; în grupul macrolidelor (între eritromicină, oleandomicină și spiramicină); al polipeptidelor (între polimixină și colimicină) etc.

Scanned with OKEN Scanner

4.2.3.1. IMPLICAȚII CLINICE ȘI EPIDEMIOLOGICE ALE REZISTENȚEI MICROBIENE

Pe plan biologic, dezvoltarea rezistenței microbiene la antibiotice apare ca un aspect particular al variabilității și evoluției speciilor, sub acțiunea factorilor din mediul extern. În domeniul infecțiilor, utilizarea din ce în ce mai largă a antibioticelor a adus nu numai triumfurile bine cunoscute ale terapiei antimicrobiene, dar și multiple efecte adverse, negative, printre care se numără și dezvoltarea rezistenței microbiene.

Pe plan clinic rezistența la antibiotice constituie unul din factorii importanți ai eșecurilor antibioterapiei.

Pe plan epidemiologic se ridică problema, gravă, a răspîndirii în populație a tulpinilor antimicrobiene rezistente la unul sau mai multe antibiotice, cu *generarea de epidemii cu tulpini rezistente*, greu de controlat. Sugestivă, în acest sens, este marea epidemie de meningită menigococică din Africa Centrală, cu meningococi rezistenți la sulfamide, ca urmare a chimioprofilaxiei extinse cu sulfamide, efectuată acolo.

Probleme similare ridică infecția stafilococică, gonococică, dizenterică, salmonelozică etc.

Pe lîngă *răspîndirea inter-umană* a germenilor rezistenți la antibiotice, se adaugă *rezistența transmisibilă* (contagioasă) în sînul populației microbiene (de la o bacterie la alta, sau de la o specie la alta), ceea ce a complicat și mai mult problema.

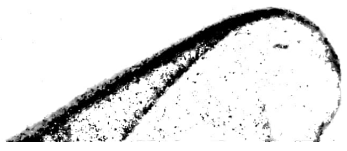
Aceste dificultăți și perspective sînt tot atîtea grave avertismente în legătură cu uzul nediscriminat, excesiv și abuziv al antibioticelor.

4.2.3.2. MĂSURI DE PREVENIRE SAU REDUCERE A REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE

— Prescriere rațională (justificată, bine gîndită).
— Folosirea unui dozaj optim, bactericid și evitarea subdozajului care favorizează selectarea mutantelor rezistente (tip „prima treaptă").
— Evitarea antibioticelor față de care se dezvoltă rapid rezistența.
— Evitarea profilaxiei „de masă" și de rutină.
— Evitarea tratamentelor prelungite nejustificat.
— Izolarea bolnavilor cu germeni rezistenți la unul sau mai multe antibiotice.
— Folosirea de asociații de antibiotice în mod rațional (vezi acest subcapitol).
— Interdicția folosirii în zootehnie și în industria alimentară a antibioticelor de uz curent uman.
— Descoperirea de antibiotice noi, în competiție cu instalarea rezistenței microbiene la antibioticele actuale.

4.2.3.3. ANTIBIOGRAMA (METODE ȘI INTERPRETARE)

Cunoașterea sensibilității la antibiotice a germenului responsabil de o infecție *constituie una din regulile de bază ale antibioterapiei*. În acest scop este necesară identificarea în prealabil a germenului cauzal și apoi determinarea sensibilității acestuia față de antibiotice: *antibiograma*. Desigur, acest postulat nu este totdeauna realizabil în practică, iar într-o serie de cazuri nici



Scanned with OKEN Scanner

nu este necesar să recurgem la antibiogramă, cum sînt infecţiile cu germeni a căror sensibilitate la antibiotice a rămas constantă, de-a lungul anilor. Astfel, nu este necesară antibiograma într-un caz de erizipel, scarlatină sau de angină, *determinate de streptococii beta-hemolitici*, cunoscînd că aceşti germeni au rămas tot atît de sensibili la penicilină ca şi acum 30—35 ani. Tot astfel este cazul: infecţiilor cu pneumococi (sensibili cvasiconstant la penicilină), al spirochetozelor (idem); al rickettsiozelor (sensibile la tetraciclină) etc.

Dimpotrivă, antibiograma *devine esenţială şi obligatorie* în cazul tuturor infecţiilor cu germeni a căror sensibilitate la antibiotice este cunoscut că variază după tulpini şi ani, aflîndu-se în continuă schimbare, cum sînt: stafilococii, bacilii gram negativi, enterococii etc.

Metode pentru efectuarea antibiogramei. Deşi această problemă apare ca pur tehnică, aparţinînd specialistului de laborator, nu este indiferent pentru clinician ca să cunoască metoda folosită de laborator, cu imperfecţiunile şi erorile legate de fiecare metodă.

De observat că nu există pînă acum, pe plan mondial, o standardizare a metodologiei antibiogramei, în aşa fel ca să ofere practicii o metodă cu acurateţa maximă şi totodată simplă şi economică. În prezent se folosesc următoarele metode:

a) *Metoda difuziei cu discuri* este cea mai răspîndită ca metodă de rutină şi utilă în orientarea tratamentului antimicrobian. Această metodă prezintă, însă, o serie de imperfecţiuni tehnice care generează uneori rezultate eronate şi de aceea nu este considerată satisfăcătoare pentru conducerea tratamentului antimicrobian, mai ales în infecţii severe ca: septicemii, endocardite, meningite etc.

Imperfecţiunile şi erorile ţin de:

— Grosimea stratului de geloză care influenţează difuzibilitatea antibioticului şi, deci, şi mărimea zonei de inhibiţie.

— Calitatea mediilor folosite (compoziţie, pH variat).

— Mărimea inoculului folosit, care poate varia.

— Degradarea treptată a discurilor cu antibiotice (prin învechire).

— Lipsa comparaţiei cu un germene de referinţă, testat pe aceeaşi placă.

— Citirea incorectă a rezultatelor.

— Rezultatele obţinute nu dau concentraţia minimă inhibitorie (CMI), indicator deosebit de important pentru tratament.

b) *Metoda diluţiei în agar* (cu mai multe variante tehnice: metoda Kirby-Bauer, Stockes, Balş) elimină imperfecţiunile mai sus amintite, permite o comparare între sensibilitatea germenului de studiat cu aceea a unui germene de referinţă, cît şi aprecierea cantitativă a sensibilităţii.

Tehnica diluţiilor în agar dă rezultate exacte, este economică şi tinde să înlocuiască celelalte metode în practică, devenind obligatorie în unele ţări.

c) *Metoda diluţiei succesive în tuburi* este precisă, permiţînd determinarea concentraţiei minime inhibitorii (CMI) cît şi bactericide (CMB), dar totodată este consumatoare de timp şi scumpă. Se foloseşte în mod selectiv pentru urmărirea unor infecţii severe şi prelungite, ori pentru cercetare.

Reguli practice cu privire la antibiogramă. Rezultatele unei antibiograme se interpretează de clinician, ca orice rezultat de laborator, în contextul clinic, după natura bolii şi ţinînd seama şi de farmacocinetica antibioticelor respective. „*Rezultatul antibiogramei nu constituie un ordin de prescriere a antibioticelor* ci numai o dată de laborator utilă în orientarea tratamentului" (Lang).

Scanned with OKEN Scanner

— *Rezultatele antibiogramei trebuie interpretate și în funcție de tehnica folosită*, ținînd seama de erorile posibile ce țin de metoda cu discuri, și recurgînd de preferat la metoda diluției în mediul solid, sau în cazuri speciale la metoda diluției succesive în tuburi.

— Antibiograma nu este necesară în cazul infecțiilor cu germene cunoscut și a cărei sensibilitate la anumite antibiotice este cunoscută că a rămas constantă (streptococii beta-hemolitici, pneumococi, spirochete, rickettsii). Antibiograma este însă obligatorie în cazul infecțiilor cu germeni cu sensibilitate variată la antibiotice și în orice caz de infecție severă, sau cu germeni mai rar întîlniți.

— Constituie o eroare aceea de a accepta ca absolute datele furnizate de metoda difuziei cu discuri în unele infecții grave și prelungite (septicemii, endocardite), în care este indispensabil să se recurgă la metoda prin diluții, iar rezultatele să fie date în CMI și CMB.

— În alegerea antibioticelor pentru determinarea sensibilității la antibiotice a unui germene dat este necesar să se țină seama de tipul de infecție: sistemică (septicemie), digestivă, urinară, meningeală, biliară, ori tegumentară, căci pentru fiecare dintre acestea concentrațiile obținute cu diversele antibiotice variază (ținînd seama de farmacocinetica fiecărui antibiotic). În tabelul 4-II se redau seturile de antibiotice recomandate pentru antibiogramă, în funcție de proveniența de izolare a germenului (sînge, organe, tub digestiv, urină), *ceea ce este foarte important* pentru alegerea antibioticului cel mai indicat.

Tabelul 4.II

Seturi pentru antibiogramă

1. *Germeni izolați din: sînge (hemoculturi), LCR, spută și puroi*

a) *Bacili gram negativi*

Ampicilină
Cefalosporină
Cloramfenicol
Tetraciclină
Gentamicină
Streptomicină
Kanamicină
Colimicină
Cotrimoxazol
La nevoie și la: Amikacină, Tobramicină, Metronidazol

b) *Coci gram pozitivi*

Penicilină G
Cefalosporine
Meticilină
Oxacilină
Eritromicină
Tetraciclină
Gentamicină
Cotrimoxazol
La nevoie și la: Rifampicină, Cloramfenicol, Lincomicină, Tobramicină

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4.II (continuare)

c) *Germeni anaerobi*

Penicilină G
Eritromicină
Cloramfenicol
Lincomicină
Metronidazol
Tetraciclină
Cefoxitina

2. *Germeni izolaţi din infecţii urinare*

Nitrofurantoin
Acid nalidixic
Sulfonamidă
Cotrimoxazol
Colimicină
Kanamicină
Ampicilină
Cefalosporină

3. *Germeni izolaţi din infecţii digestive* (Salmonella, Shigella etc.)

Tetraciclină
Cloramfenicol
Neomicină
Kanamicină
Streptomicină
Ampicilină
Cotrimoxazol
Furazolidon

Observaţii:

1. Enterococii, listeriile şi alţi germeni mai rar întîlniţi se vor testa la toate cele trei seturi (specificate la punctul 1).
2. *Piocianicul* se va testa de preferinţă la: Colimicină
   Gentamicină
   Carbenicilină
   Tobramicină
   Amikacină
   Sisomicină
   Azlocilină
3. În endocardite, septicemii, meningite } se va efectua şi antibiograma cantitativă (CMI)

4.3. REGULI DE BAZĂ ÎN TERAPIA CU ANTIBIOTICE

Terapia antimicrobiană, pentru a fi eficace şi a nu provoca prin ea însăşi, efecte secundare nocive (care pot depăşi uneori riscul bolii pentru care au fost prescrise) se bazează pe cîteva principii ori reguli fundamentale.

1. *Un diagnostic corect, de boală infecţioasă*, constituie prima regulă. Un astfel de diagnostic implică: un diagnostic clinic (prezumtiv, dar care poate rămîne definitiv), simultan cu prelevarea tuturor probelor necesare pentru izolarea agentului patogen şi precizarea diagnosticului etiologic.

Uneori, diagnosticul clinic poate fi, el singur, suficient pentru a fixa definitiv tratamentul antimicrobian, cum este cazul unui diagnostic evident de scarlatină, erizipel sau tifos exantematic. *Această conduită nu anulează, însă,*

Scanned with OKEN Scanner

necesitatea recoltării produselor de la bolnav pentru efectuarea tuturor examenelor de laborator necesare precizării diagnosticului, avînd în vedere erorile posibile ale diagnosticului clinic.

Examenul clinic, sprijinit pe datele de laborator, trebuie să precizeze, deci, în primul rînd, dacă bolnavul suferă sau nu de o boală infecţioasă. *Nu orice stare febrilă exprimă obligatoriu o boală infecţioasă, ci poate fi manifestarea unor boli de altă natură* ca: un reumatism acut, o colagenoză, o boală de sînge, un neoplasm febril sau o febră medicamentoasă.

Examenul complet al bolnavului, cuprinzînd examenul clinic şi explorările de laborator, sînt indispensabile, nu numai pentru precizarea diagnozei, dar şi pentru alegerea antibioticului şi stabilirea planului terapeutic: gradul de integritate al diverselor organe şi funcţii, reactivitatea şi starea de nutriţie şi de hidratare a organismului etc. *Precizarea stării funcţiei renale este deosebit de importantă*, pentru alegerea antibioticului şi stabilirea dozei adecvate.

Examenul clinic trebuie să mai aducă următoarele precizări importante:

— Forma clinică a bolii (severă, medie, uşoară).

— Tipul de infecţie: generală (sistemică) sau localizată.

— Localizările germenului în organism (metastaze, afectări de organe şi ţesuturi, colecţii septice).

O condiţie esenţială a diagnosticului corect de boală infecţioasă constă în *precizarea etiologiei infecţiei*, prin examene de laborator, care să permită izolarea şi *identificarea agentului patogen*. De aici decurge regula elementară ca *înainte de a se începe un tratament antimicrobian, să se recolteze de la bolnav toate produsele necesare examenelor de laborator: sînge, spută, urină, scaun, exsudate, lichid purulent etc.*

Izolarea şi identificarea agentului patogen sînt necesare pentru:

— Precizarea diagnosticului etiologic.

— Studiul caracterelor agentului patogen (tip, calităţi patogenice).

— Cercetarea sensibilităţii germenului la antibiotice, prin efectuarea antibiogramei, indispensabilă în tratamentul majorităţii infecţiilor (bacteriene şi fungice).

2. O altă regulă constă în a se stabili *necesitatea tratamentului cu antibiotice: este indispensabil, necesar, discutabil sau total inutil în infecţia respectivă?*

Nu toate infecţiile bacteriene necesită un tratament cu antibiotice, spre ex.: o enterocolită acută (în care antibioticele pot fi chiar nocive); o infecţie localizată (un furuncul, o mică colecţie microbiană); o bronşită banală etc.

Apoi, nu toate infecţiile sînt provocate de germeni sensibili la antibiotice, aşa cum sînt imensa majoritate a bolilor virotice.

Or, tocmai în aceste domenii mai sus citate, se fac cele mai frecvente erori de utilizare iraţională a antibioticelor (în exces).

Nu trebuie uitat că *nici un antibiotic nu este inofensiv*, şi că fiecare oferă riscul unor reacţii adverse periculoase, uneori chiar *quo ad vitam. De aceea, orice statuare de tratament antimicrobian trebuie să constea dintr-o evaluare, care să cumpănească bine efectul terapeutic scontat cu riscul efectelor secundare.*

3. *Alegerea antibioticului indicat* se face pe baza mai multor criterii. În primul rînd ne bazăm pe cunoaşterea sensibilităţii germenului în cauză şi pe spectrul de acţiune al antibioticului. Alegerea se face pe baza datelor ce se cunosc în prealabil (ca sensibilitate şi spectru antimicrobian) şi în mod concret, pentru cazul respectiv *pe baza antibiogramei* efectuate cu germenele în cauză.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru precizarea situațiilor cînd antibiograma este obligatorie, și cînd nu, și pentru modul cum trebuie interpretată (orientativ și nu ca un ordin de laborator) a se vedea subcapitolul precedent.

Este de dorit să recurgem la *un singur antibiotic* (antibioterapie „țintită") alegînd pe cel mai activ (dacă este posibil bactericid), cel mai puțin toxic și cel mai puțin expus să conducă la apariția rezistenței microbiene. Asociația de două ori trei antibiotice, dacă nu este bine aleasă și justificată pe baza unor criterii precise (vezi acest subcapitol) expune la creșterea efectelor adverse și la apariția unor interacțiuni medicamentoase nefavorabile, cel mai adesea ignorate.

În alegerea antibioticului trebuie să ținem seama de farmacocinetica acestuia (absorbție, repartiție și difuziune în țesuturi, metabolism și eliminare) urmărind ca, în funcție de tipul infecției respective (sistemice, digestive, urinare etc.) să obținem și să menținem, cît este necesar, *concentrația activă de antibiotic la nivelul localizării infecției.* Anumite antibiotice sînt mai indicate pentru o infecție cu localizare strict intestinală (dizenterie) și altele pentru una sistemică (febra tifoidă).

Este necesar de aceea să cunoaștem care este concentrația minimă inhibitorie (CMI) sau bactericidă (CMB) și dacă acestea se obțin la locul infecției.

Toleranța antibioticului și efectele secundare posibile (toxice, alergice, biologice) trebuie cunoscute și evaluate bine înainte de a alege un antibiotic. În mod special acestea trebuie analizate de clinician și în legătură cu vîrsta bolnavului, starea fiziologică (sarcină) și starea funcțională a anumitor organe (rinichi, ficat) de care depinde riscul crescut al reacțiilor adverse. Toate aceste probleme speciale ale aplicării antibioticelor vor fi analizate în subcapitole *ad hoc* (vezi mai departe).

4. *Stabilirea planului terapeutic* necesită apoi o serie de precizări în legătură cu antibioticul ales pentru tratament.

— *Stabilirea dozei optime* care asigură un nivel sanguin și tisular eficient pentru distrugerea germenului respectiv și prin care se previne recidiva ori apariția de rezistență microbiană (favorizate de subdozări). În stabilirea dozei optime trebuie ținut seama și de marginea între doza eficientă și limita toxică (variate după antibiotic), *de farmacocinetica antibioticului respectiv*, de forma clinică a bolii, de anumite localizări (meningeale, biliare) și de starea funcției renale.

— *Ritmul de administrare* a antibioticului se apreciază după rapiditatea eliminării acestuia, în funcție de antibiotic și forma galenică a acestuia: preparate cu absorbție rapidă și mare procentual, preparate tip „depozit" cu eliminare lentă. Alegerea este decisă de tipul de infecție: supraacut, acut, ori cronic. Astfel, în tuberculoza cronică se practică schema de tratament intermitent (administrări de antibiotice de 2 ori pe săptămînă).

— *Calea de administrare* este decisă de localizarea maximă a infecției și farmacocinetica antibioticului. În dizenterie, spre exemplu, calea orală este cea logică (cu antibiotice nerezorbabile sau rezorbabile).

— *Durata tratamentului antimicrobian* este, teoretic, delimitată de suprimarea agentului patogen din organism și încetarea procesului infecțios. În practică, stabilirea acestei durate ține de următoarele criterii:

— Tipul de infecție: acut, subacut ori cronic și eventualele localizări: focare, metastaze (endocardite, septicemii).

Scanned with OKEN Scanner

— De evoluția clinică și de laborator, controlabilă pentru fiecare caz în parte.

— De toleranța de durată și toxicitatea cronică a antibioticului respectiv.

5. *Asocierea mijloacelor de apărare nespecifică și a altor măsuri terapeutice* (chirurgicale etc.) constituie o regulă importantă în completarea terapiei antimicrobiene, care nu totdeauna este suficientă, *singură*, să salveze bolnavul.

Conceptul inițial optimist al lui Ehrlich de „*Therapia magna sterilisans*" nu este realizabil *in vivo*, și adesea un tratament bactericid intens inițial prezintă riscul unui fenomen Herxheimer printr-o endotoxemie brutală, așa cum poate surveni în febra tifoidă, bruceloză, sifilis. *În formele clinice hipertoxice ale unor boli* (scarlatină, febră tifoidă, antrax etc.), salvarea bolnavului se obține prin *suplimentarea tratamentului antimicrobian, în mod obligatoriu cu corticoizi* (hemisuccinat de hidrocortison i.v.) *sau un ser antitoxic specific.* Organismul infectat nu poate fi conceput ca o eprubetă cu microbi!

Nu se poate concepe vindecarea unei infecții fără a se evalua *gradul de rezistență* a organismului respectiv (starea de nutriție, starea aparatului fagocitar), cunoscînd că mecanismele naturale de apărare dețin un rol esențial în eradicarea procesului infecțios.

În acest scop este deseori necesară completarea tratamentului antimicrobian cu mijloace care cresc apărarea nespecifică: vitamine, gamma-globuline concentrat leucocitar, sînge (în anemiile infecțioase pronunțate), alimentație înalt calorică și cu toți factorii nutritivi (eventual nutriție parenterală).

Antibioticele nu pot înlocui tratamentul chirurgical cînd acesta este necesar pentru incizia unui abces sau a unui flegmon *(Ubi pus, ibi evacua!)* sau pentru completarea tratamentului prin excizarea unor sechestre osoase (osteomielită), sau extracția unor calculi biliari ori renali.

În concluzie, antibioticele nu trebuie concepute ca unica măsură *de luptă contra unei infecții și tratamentul antimicrobian trebuie completat obligator cu celelalte măsuri care contribuie la vindecarea infecției.*

4.4. PREZENTAREA PRINCIPALELOR ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE (ÎN UZ)

Din cele cîteva mii de antibiotice și chimioterapice identificate pînă astăzi numai circa 100 au intrat în practică. Le vom prezenta pe „*familii*" (cu structura chimică asemănătoare) și grupuri, cu spectru de acțiune preferențial.

4.4.1. BETA-LACTAMINE

Această familie (chimic caracterizată printr-un nucleu comun beta-lactamic) cuprinde: *penicilinele* (naturale și de semisinteză) și *cefalosporinele.*

4.4.1.1. PENICILINE

Penicilinele, cuprinzînd pe cele naturale (de biosinteză) pe cele de semisinteză, se mențin la o înaltă cerere, formînd încă 25—30% din totalul consumului de antibiotice. De remarcat că penicilina G (benzil-penicilina) cea mai veche penicilină, introdusă în terapeutică în 1942, nu a cedat pasul în terape-

utica anti-infecţioasă, fiind definită ca „antibioticul de elecţie pentru toate infecţiile în care agentul cauzal este sensibil“ (Sabath şi Hewitt). Aceasta se datoreşte calităţilor sale remarcabile: ca eficacitate, efect bactericid şi toxicitate minimă.

Mecanismul de acţiune a penicilinei se exercită la nivelul peretelui celular al bacteriilor, atacînd mucopeptidele muraminice (care nu se găsesc decît la bacterii), ceea ce conferă penicilinelor calitatea mult dorită la un antibiotic de a fi cît mai mult „parazitotrop“ şi cît mai puţin „organotrop“ (toxic pentru organism).

Calităţile avantajoase ale familiei penicilinelor (de biosinteză şi semisinteză) constau din:

— Efect bactericid, cu instalare rapidă.
— Spectru antibacterian cuprinzător (variate peniciline).
— Toxicitate redusă.
— Toleranţă bună locală şi generală.
— Posologie variată de administrare.

Dezavantajele constau în:

— Eliminare rapidă din organism (durată scurtă de „înjumătăţire“).
— Riscul reacţiilor de sensibilizare.
— Dezvoltarea rezistenţei microbiene.
— Acţiune asupra germenilor numai în faza de proliferare a acestora.
— Acţiune uneori „incompletă“, ducînd la apariţia de bacterii fără perete (protoplaşti, sferoplaşti, forma L) care pot genera reşute.

Absorbţia şi calea de *administrare* diferă după variatele peniciline, ca şi spectrul *antibacterian* şi *indicaţiile de* aplicare (vide infra).

Penicilinele se împart, după modul de producţie, în:

a) *Peniciline de biosinteză*, cuprinzînd:
— Penicilina G (Benzil-penicilina)
— Penicilina V (Fenoximetil-penicilina)
— Peniciline cu acţiune prelungită (depozit).

b) *Peniciline de semisinteză* (obţinute prin sinteza unor derivaţi pornind de la acidul 6-aminopenicilinic — peste 2 500 pînă astăzi) se împart în două subgrupe:

1. *Peniciline de semisinteză rezistente la penicilinază:* meticilina, oxacilina, cloxacilina etc. (active faţă de stafilococii producători de penicilinază).

2. *Peniciline de semisinteză* cu spectrul lărgit, cuprinzînd: ampicilina, ciclacilina, amoxicilina, pivampicilina, carbenicilina etc., *care sînt active şi faţă de unii bacili gram-negativi.*

4.4.1.1.1. *Penicilina G.*

Penicilina G se prezintă sub formă de săruri: de sodiu (cea mai bine tolerată) sau de K, dureroasă la administrare.

Spectrul de activitate cuprinde: cocii gram-pozitivi (streptococi, pneumococi, stafilococi neproducători de penicilinază) coci gram negativi (meningococi, gonococi), bacili gram-pozitivi (b. cărbunos, difteric, clostridii şi spirochete), Treponema, Leptospira, Borelia, Actinomyces. Faţă de unii din aceşti germeni (pneumococi, streptococi, spirochete etc.) *intensitatea acţiunii penicilinei G este inegalabilă de alte antibiotice.* Pentru germeni sensibili la penicilina G şi la pe-

Scanned with OKEN Scanner

nicilinele semisintetice, intensitatea acțiunii penicilinei G este de 8 ori mai mare.

Remarcabil este faptul că *streptococii beta hemolitici* (grupa A), *pneumococii și spirochetele, au rămas sensibile la penicilina G după zeci de ani de utilizare intensivă* (nu se cunosc tulpini rezistente). În cazul stafilococilor s-a realizat o selectare, prin tratament, a stafilococilor producători de penicilinază.

Asociația penicilinei G cu un aminoglicosid (Gentamicină etc.) este favorabilă, crescînd considerabil efectul bactericid.

Efecte secundare. Lipsa de toxicitate pentru celulele organismului caracterizează Penicilina G (ca și toate penicilinele). Există, însă, o excepție importantă: *neurotoxicitatea penicilinei.* Penicilina G este iritantă pentru țesutul nervos, aplicarea acesteia directă pe nevrax producînd o iritație puternică, convulsii și chiar moartea. Efectul neurotoxic se obține dacă, în administrarea intrarahidiană, se depășește doza de 15 000—20 000 U (mai ales dacă este insuficient diluată), sau cînd se realizează concentrații mari în sînge, îndeosebi cu doze de peste 20 milioane U/24 ore (dar și cu doze mai mici în caz de insuficiență renală!).

Tot după doze mari și prelungite, s-au semnalat cazuri de *anemie hemolitică* (scăderea Hb, Coombs pozitiv, număr crescut de leucocite).

Sensibilizarea la penicilină constituie unul din dezavantajele penicilinei, apărînd cu o frecvență de 1—5%. Reacții grave, sub formă de șoc anafilactic, apar, din fericire, foarte rar (1/10 000—1/1 000 000). Întrucît reacțiile alergice apar încrucișat între diverse peniciline, întreaga problemă va fi prezentată la sfîrșitul acestui capitol.

4.4.1.1.2. *Peniciline orale*

În acest grup se cuprind *peniciline rezistente în mediul acid*, ceea ce permite administrarea lor pe cale orală. *Penicilina V* (fenoximetil-penicilina) a fost prima din acest grup, introdusă în terapeutică în 1953 și urmată de alte 3 peniciline de administrare orală: *feneticilina*, *propicilina* și *fenpenicilina.* Avantajele acestora față de penicilina V constau dintr-o rezorbție mai bună și niveluri sanguine mai înalte, dar sînt mai scumpe ca preț.

Penicilina V se prezintă în tablete de 200 000 U, realizînd concentrații sanguine apropiate de acelea obținute cu aceleași doze de Penicilină G pe cale parenterală. Absorbție mai bună — *a jeun.*

Indicații. Se indică în: angine cu streptococ beta-hemolitic, erizipel, scarlatină (forme ușoare) profilaxia reumatismului acut (1—2 tablete pe zi). Avantajul principal al penicilinelor orale constă în *administrarea ușoară* (pentru pacient și medic) cu evitarea injecțiilor și a riscului acestora. În unele boli acute, tratate inițial cu penicilina G injectabilă, penicilina orală servește pentru continuarea tratamentului în condiții confortabile.

Penicilinele orale nu sînt indicate în infecțiile grave, unde sînt necesare concentrații înalte și rapide de antibiotic (meningite, endocardite etc.) și nici în cazurile în care absorbția pe cale digestivă nu poate fi asigurată, datorită intoleranței digestive sau a tranzitului accelerat (vărsături, diaree).

Penicilinele orale pot produce ușoare tulburări digestive. Reacțiile alergice sînt posibile, deși mai rare. Cu totul excepțional s-au relatat și șocuri anafilactice mortale.

Scanned with OKEN Scanner

4.4.1.1.3. *Penicilinele depozit* (retard)

Cuprind: *Procain-penicilina G* şi *Benzatin-penicilina G.* Aceste peniciline realizează *niveluri sanguine durabile*, dar mai slabe faţă de penicilina G, fiind indicate în infecţiile cu germeni foarte sensibili ca: streptococi beta-hemolitici: angine, scarlatine uşoare, profilaxia reumatismului acut, în sifilis etc.

Procain-penicilina asigură niveluri sanguine mai ridicate decît benzatin-penicilina, cu o durată de 12 ore (la doza de 300 000 U) sau de 24 ore (la doza, de 600 000 U). Produsul în uz în ţara noastră este *Efitard*, conţinînd pe flacon Procain-penicilina 300 000 U şi penicilină G potasică 100 000 U.

De reţinut că *procain-penicilina prezintă un risc mai mare de reacţii alergice*, însumînd pe lîngă sensibilizarea la penicilină şi aceea la procaină.

Benzatin-penicilina G este o penicilină depozit care asigură niveluri sanguine, durînd, în funcţie de doză, 10—14 zile (21 zile! în unele cazuri). Este indicată în completarea unor tratamente începute cu penicilina G (angine, scarlatină etc.), în profilaxia reumatismului acut şi în tratamentul sifilisului. Benzatin-penicilina poate provoca reacţii locale: durere (25% din cazuri) şi uneori infiltraţie locală şi uşoară febră.

Produsul în uz în ţara noastră, denumit *Moldamin*, este oferit în flacoane de 600 000 U şi de 1 200 000 U.

În caz de sensibilizare la penicilină, penicilina depozit se va *evita totdeauna*, dat fiind durata prelungită a contactului cu organismul.

4.4.1.1.4. *Peniciline de semisinteză rezistente la penicilinază*

Acest grup cuprinde: meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, constituind antibiotice eficiente în tratamentul infecţiilor cu stafilococi rezistenţi la penicilina G (producători de penicilinază).

Meticilina (prima introdusă din acest grup) nu rezistă în mediul acid şi de aceea se administrează numai parenteral. Se elimină rapid, încît după 4 ore nu mai există niveluri terapeutice în sînge. Meticilina este indicată numai în tratamentul infecţiilor stafilococice rezistente la penicilina G (faţă de stafilococii penicilino-sensibili este de 5—7 ori mai puţin activă decît penicilina G). În ultimii ani au apărut stafilococi rezistenţi la meticilină în proporţii variate. Meticilina este foarte sensibilizantă producînd: stări febrile, erupţii, nefrită, atingerea măduvei osoase, ceea ce constituie importante dezavantaje. Dozaj: 1 g la 6 ore.

Oxacilina şi celelalte (cloxacilina etc.) se pot administra pe cale orală şi parenterală. Oxacilina are avantajul unei bune toleranţe în administrarea parenterală. Celelalte oxaciline se resorb mai bine pe cale orală asigurînd niveluri sanguine înalte. Legarea de proteinele serice este foarte mare în cazul oxacilinelor, cu excepţia flucloxacilinei. Dozaj: 3—8 g/24 ore (după gravitatea cazului).

4.4.1.1.5. *Ampicilina şi grupul de compuşi similari*

În acest grup s-au strîns, pe lîngă ampicilină, compuşi asemănători chimic (noi esteri) cu o mai bună biodisponibilitate şi rezorbţie şi niveluri sanguine mai înalte ca: *amoxicilină*, *ciclacilina*, *hetacilina*, *bacampicilina*, *talampicilina*, *pivampicilina*, *epicilina*.

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste peniciline au calitatea unui spectru antibacterian lărgit, cuprinzînd şi unii bacili gram-negativi: salmonele, shigellae, E. coli, H. influenzae, Proteus mirabilis. *Dezavantajele* acestor peniciline: sînt inactive faţă de stafilococii producători de penicilinază, sînt mai puţin active decît penicilina G faţă de germenii sensibili la aceste antibiotice şi inactive faţă de piocianic, Proteus indol +, Klebsiella, Aerobacter.

Indicaţii. Ampicilina şi ceilalţi compuşi similari *se concentrează mult în bilă*, fiind indicate în angiocolitele şi colecistitele cu germeni sensibili. Concentraţiile urinare sînt de asemenea, înalte, fiind indicate în infecţii urinare. O indicaţie preţioasă a ampicilinelor este febra tifoidă (şi alte salmoneloze) rezistente la cloramfenicol. Alte indicaţii: dizenteria bacteriană, meningite purulente, pneumonii, bronşite, tuse convulsivă.

Ampicilinele *nu sînt indicate* în infecţiile cu streptococi beta-hemolitici şi pneumococi şi, desigur, nici în infecţiile stafilococice.

Dozajul este larg, variind între 2—10 g/24 ore.

Cercetările pentru noi derivaţi de ampicilină au vizat: o mai bună biodisponibilitate (şi deci o mai bună absorbţie cu niveluri sanguine mai înalte, în doze mai mici) şi reducerea reacţiilor alergice.

Dintre derivaţi o biodisponibilitate crescută (de 3—4 ori) a demonstrat: amoxicilina, bacampicilina, pivampicilina şi talampicilina, ceea ce permite o posologie mai redusă. *Epicilina* pare să fie mai puţin alergizantă. Ciclacilina şi hetacilina nu oferă nici un avantaj faţă de ampicilină.

Reacţii secundare. Reacţiile alergice, sub formă de erupţii maculo-papuloase şi stări febrile *sînt frecvente după ampiciline*, ajungînd pînă la 15—20% din cazurile administrate. În suprainfecţiile bacteriene din mononucleoza infecţioasă reacţiile alergice sînt de regulă, încît acestea constituie o contraindicaţie a ampicilinei.

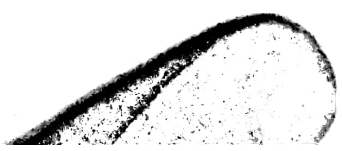
Tulburări gastro-intestinale şi apariţia de micoze bucale, sînt posibile după tratamentul cu ampiciline.

4.4.1.1.6. *Pivmecilinaum*

Pivmecilinam (ester) şi Mecilinam sînt noi antibiotice betalactamide, aparţinînd unei clase speciale (descoperită în 1972). Acţiunea acestor antibiotice este mai slabă faţă de bacterii gram-pozitive, dar foarte bună faţă de cele gram-negative. Realizează concentraţii înalte sanguine, biliare şi urinare.

4.4.1.1.7. *Carbenicilina*

Această penicilină de semisinteză are un spectru *antibacterian asemănător ampicilinei*, cuprinzînd în plus o proporţie variabilă dintre tulpinile de *piocianic* şi de *proteus*. Speranţa rezolvării tratamentului infecţiilor cu piocianic prin carbenicilină nu s-a confirmat din cauza creşterii proporţiei de tulpini rezistente, la care se adaugă şi dozele mari de antibiotic, necesare zilnic (20—30 g/24 ore). Carbenicilina se administrează parenteral în doze de 20—30 g/24 ore. Recent s-au sintetizat *carbeniciline de uz oral* (Carfecilina, Carindacilina, Ticarcilina) care sînt esteri ai carbenicilinei. Aceştia se hidrolizează rapid în carbenicilină, rezultînd după absorbţie niveluri sanguine modeste, iar urinare bune. Pentru acest motiv carbenicilinele orale, în doze de 3—5 g/24 ore sînt



Scanned with OKEN Scanner

indicate în infecțiile urinare, cu E. coli, Proteus și Pseudomonas, sensibili, *dar nu în infecțiile sistemice cu acești germeni.*

Asociația de carbenicilină cu gentamicină este favorabilă.

Reacțiile adverse la carbenicilină constau din: unele incidente locale (iritații venoase, dificultăți digestive) și efecte neurotoxice posibile (în doze mari).

4.4.1.1.8. *Ureido-peniciline*

Cuprind: *Azlocilina* și *Mezlocilina*, — peniciline de semisinteză cu spectru larg, acționînd și pe bacilii gramnegativi, cu acțiune foarte bună pe piocianic (în special Azlocilina, peste 90% tulpini sensibile).

4.4.1.2. CEFALOSPORINE

Din marele număr de cefalosporine, sintetizate din 1960 (cînd a fost izolat nucleul comun, acidul 7-aminocefalosporanic) și pînă astăzi, următoarele cefalosporine s-au verificat în practică: *cefalotina*, *cefaloridina*, *cefaloglicina*, *cefalexina*, *cefradina*, *cefazolina*, *cefapirina*, *cefacetril*, *cefoxitin* și *cefamandol*, *cefoperazona*, *moxalactan* (fiecare cu diferite denumiri comerciale).

Dintre acestea numai trei: *cefalexina*, *cefradina* și *cefaloglicina* pot fi administrate pe cale orală.

Cefalosporinele prezintă următoarele avantaje față de grupul penicilinelor:

— Un spectru antibacterian similar, *dar cuprinzînd în plus și stafilococii penicilino-rezistenți.* La aceasta se adaugă și o activitate față de variate enterobacterii (E. coli, Salmonella, Shigella, Proteus mirabilis) majoritatea anaerobilor gram-pozitivi, precum și anaerobii gram-negativi, Bacteroides melanogenicus, B. fragilis.

— O durată de înjumătățire mai bună.

Cefalosporinele nu sînt, însă, active față de: Proteus indol +, Piocianic, Enterobacter, Enterococi, Bacteroides fragilis.

Dintre cefalosporinele existente, nivelurile sanguine cele mai înalte și durabile sînt produse de *cefazolină* (datorită probabil și afinității mari a acesteia de a se lega de proteinele serice). Administrarea de Probenecid crește, ca și în cazul penicilinelor, nivelurile sanguine.

Calea de eliminare principală este cea renală (60—100% din doza administrată) ceea ce face ca *cefalosporinele să fie indicate și în infecțiile urinare.* Pătrunderea în bilă este bună. În schimb, pătrunderea în lichidul cefalo-rahidian este slabă, *cefalosporinele nefiind indicate în tratamentul meningitelor bacteriene.*

Efectele adverse sînt reduse, constînd uneori din reacții la locul administrării (dureri în cazul injecțiilor i.m. și iritații venoase în injecțiile i.v.). Cea mai bună toleranță locală (i.m. și i.v.) o are *cefazolina.* Reacțiile alergice apar în circa 5% din cazuri sub formă de erupții, febră, eozinofilie și, foarte rar, reacții anafilactice. Reacții alergice încrucișate cu grupul penicilinelor se consideră ca posibile (problemă incomplet lămurită). În practică însă se vor evita cefalosporinele la persoanele cu istoric de sensibilizare la peniciline. Toxicitatea renală a fost demonstrată numai pentru cefaloridină (astăzi rar folosită).

Cefalosporinele orale se administrează în doze de 2—4 g/24 ore, în infecții cu forme clinice medii și ușoare.

Scanned with OKEN Scanner

Cefalosporinele injectabile se dau în doză de 3—4 g (6 g) pe 24 ore pe cale i.m. ori i.v; în cazul cefaloridinei nu se depășesc 4 g/24 ore (toxicitate renală).

Indicațiile cefalosporinelor sînt infecțiile cu germeni sensibili: pneumonii, septicemii, infecții stafilococice diverse, infecții urinare etc.

Cefamicinele reprezintă un grup aparte, dintre care *cefoxitina* este deja introdusă în terapeutică, cu precădere în infecțiile cu anaerobi gramnegativi și bacili aerobi gramnegativi.

4.4.2. AMINOGLICOSIDE

Principalele aminoglicoside: streptomicina, kanamicina, soframicină, neomicină, paramomicină, aminosidină, monomicină, spectinomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, sisomicina, netilmicina.

Această clasă de antibiotice, în plină dezvoltare recentă, cuprinde antibiotice care, în afară de înrudirea prin structura lor chimică, prezintă următoarele însușiri asemănătoare:

— Au un spectru antibacterian extins, cuprinzînd pe lîngă bacterii gram pozitive (inclusiv stafilococii rezistenți la penicilină) numeroși bacili gramnegativi — inclusiv pocianicul și speciile de proteus — față de care noile aminoglicoside constituie antibioticele de elecție.

— Unele (streptomicina, kanamicina, amikacina) sînt active și față de b. Koch.

— Au un mod de acțiune comun (blocarea sintezei proteinei bacteriene).

— Nu se absorb pe cale digestivă.

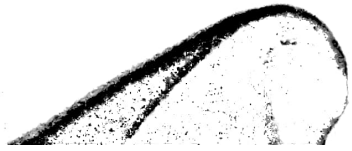
— Sînt toxice, în doze mari, pentru perechea 8-a a nervilor cranieni și pentru rinichi. Aplicate pe seroase (peritoneală) provoacă un blocaj neuromuscular cu paralizie respiratorie (suprimat prin neostigmină).

Difuzarea lor tisulară este bună. Pătrunderea în L.C.R. este însă slabă (10% față de nivelul seric), ceea ce recomandă și calea intrarahidiană în cazul meningitei cu bacili gram negativi (pentru gentamicină și tobramicină 5 mg/injecție/ 24 ore).

Nefrotoxicitatea și toxicitatea pentru perechea 8-a sînt pentru unele aminoglicoside atît de mari, încît o serie din ele ca: neomicina, soframicina, monomicina și paramomicina au rămas indicate numai pentru uz local ori pentru infecții digestive (ținînd seama că nu se rezorb, sau cel mult în proporție foarte redusă 5%). Dihidrostreptomicina a fost scoasă din uz pentru efectele sale toxice. Ototoxicitatea ține de supradozaj sau de o insuficiență renală nerecunoscută, care conduce la niveluri sanguine prea înalte. Pentru streptomicină și gentamicină efectul este predominant pe ramura vestibulară, în timp ce pentru dihidrostreptomicină și kanamicină pe ramura cohleară. *Hipoacuzia sau surditatea, o dată apărute, sînt ireversibile*! Pentru evitarea acestui risc sînt necesare menținerea unor doze care să nu atingă pragul toxic, evitarea prelungirii inutile a duratei tratamentului, controlul funcției renale și audiometrie.

Gentamicina și noile aminoglicoside (amikacina, sisomicina) sînt mai bine suportate (în doze de 4—5 mg/kilocorp/24 ore).

Streptomicina cel mai vechi aminoglicosid (izolat în 1943) are astăzi un domeniu de aplicare tot mai limitat și, de regulă, numai în asociație cu alte antibiotice, astfel: în tuberculoză (dar unde tinde să fie înlocuită de tripla asociație); în bruceloză; în endocardită cu enterococ (efect sinergic puternic



Scanned with OKEN Scanner

în asociere cu penicilina); în tularemie și pestă; în unele pneumonii (asociată cu penicilină).

O serie de dezavantaje: apariția rapidă a rezistenței microbiene, efectul său ototoxic (vestibular) și frecventele reacții alergice provocate, au condus la limitarea uzului streptomicinei la cazuri strict indicate.

Kanamicina are un spectru antibacterian larg cuprinzînd cocii gram pozitivi, inclusiv stafilococii rezistenți la penicilină, bacilii gram negativi (Klebsiella, Proteus indol +, Aerobacter și bacilul Koch). În tratamentul tuberculozei contează ca un tuberculostatic secundar. Ototoxicitatea și nefrotoxicitatea kanamicinei impun indicații stricte și tratamente scurte.

Neomicina, *paramomicina*, *aminosidina* și *monomicina*, datorită toxicității lor, au numai indicații de uz local (topice cutanate) și pentru sterilizarea tubului digestiv (în come hepatice sau preoperator: 4 g prima zi, apoi 2 g/zi, 3 zile), precum și în tratamentul unor infecții digestive.

Spectinomicina este un aminoglicosid rezervat pentru tratamentul uretritei gonococice, unde cu o singură doză de 2 g/24 ore (la bărbat) sau 4 g/24 ore (la femeie), se obține o vindecare de 100%. Avantaj: nu are acțiune asupra treponemei (nu maschează un lues concomitent).

Gentamicina este un aminoglicosid mult utilizat astăzi, fiind activ în numeroase infecții severe cu germeni sensibili, în doze de 3—5 mg/kilocorp și 24 ore: septicemii, endocardite, pneumonii, meningite, infecții urinare. *Asociația cu penicilinele este excelentă*, obținîndu-se un efect sinergistic, util în septicemii și endocardite.

Noile aminoglicoside: *Tobramicina*, *Amikacina* și *Sisomicina* se anunță superioare gentamicinei, avînd *marele avantaj de a fi active față de piocianic* într-o proporție de 90—100%, dintre tulpinile testate și cazurile tratate. Doza zilnică necesară, cu aceste aminoglicoside, este de 2—4 mg/kilocorp, pe cale i.m. (la 8 ore sau 12 ore). Rezistența se pare că se dezvoltă rar (mai ales față de amikacin), ceea ce conferă acestor noi aminoglicoside bune perspective.

4.4.3. MACROLIDE

Acest grup cuprinde: eritromicina, oleandomicina, spiramicina.

Eritromicina este membrul cel mai important al acestui grup. Este un antibiotic bacteriostatic, care se prezintă sub formă de eritromicină bază sau de compuși eritromicină estolat sau propionil (pentru uz oral) și eritromicină lactobionat (pentru uz i.v.). Produsele în uz în țara noastră sînt: *eritromicina propionil* (conținînd pe tabletă 200 mg eritromicină bază) și *eritromicină lactobionat*, cu 300 mg eritromicină bază pe flacon (300 000 U).

Spectrul antibacterian este asemănător penicilinei, fiind antibioticul indicat de a o înlocui la persoanele cu alergie la penicilină. Spre deosebire de penicilină, eritromicina este, în plus, activă și față de stafilococi producători de penicilinază, precum și față de Mycoplasme, Chlamidia, Rickettsii.

Este practic netoxică și bine tolerată. Pătrunde bine în țesuturi și dă concentrații mari în bilă și în urină. Nu pătrunde în L.C.R. (sub 5%). Administrată pe cale bucală nu perturbă microflora intestinală. Doza zilnică: 1,5—2 g la adult iar pe cale i.v. în doză de 300 mg (lactobionat de eritromicină) de 3 ori pe zi.

În cursul tratamentului apar rapid mutante rezistente, ceea ce face ca eritromicina să nu fie adecvată pentru tratamente prelungite.

Scanned with OKEN Scanner

Oleandomicina are un spectru antibacterian asemănător, dar este mai puţin activă decît eritromicina — decăzută din uz.

Spiramicina („Rovamicina") are, de asemenea, un spectru similar, dar fără avantaje în plus.

4.4.4. PEPTOLIDE

Acest mic grup cuprinde: *pristinamicina* („Piostacin"), *stafilomicina* şi *virginamicina* active faţă de cocii gram pozitivi şi gram negativi şi unii bacili gram pozitivi şi negativi. Numai pristinamicina mai este în uz. Doza 2—3 g/24 ore în infecţii stafilococice rezistente la penicilină.

4.4.5. POLIPEPTIDE

Acest grup cuprinde: *polimixinele* (în uz numai polimixina B şi polimixina E sau colimicina), *bacitracina*, *tirotricina*, *capreomicina* şi *viomicina*.

Polipeptidele sînt singurele antibiotice care nu sînt toate extrase din ciuperci, ci din bacterii din genul *Bacillus*. Ele au o structură complexă.

Dintre polimixine se folosesc numai polimixina B şi polimixina E (identică cu colimicina sau colistina). Polimixinele au o acţiune bactericidă cu un spectru antibacterian orientat spre bacilii gram negativi, inclusiv *bacilul piocianic*. Polimixinele nu se absorb pe cale intestinală. Pentru infecţii sistemice se administrează pe cale i.m. sau i.v. în doză de 2 mg/kilocorp şi 24 ore. Difuzează slab în ţesuturi şi în L.C.R. (sub 10%). Toleranţa locală şi generală este proastă. Toxicitatea este importantă şi constă din efecte *neurotoxice* (parestezii, vertigo, ataxie, encefalopatie) şi nefrotoxice. Pentru acest motiv utilizarea polimixinei B, pe cale parenterală trebuie restrînsă la cazuri bine motivate. Pe cale digestivă fiind nerezorbabilă, se foloseşte în infecţii intestinale (tablete de 25 mg = 250 000 U). Doza la adult 75—100 mg × 4 ori pe zi.

Colistina (Colimicina, Polimixina E) este un antibiotic cu spectru antibacterian similar, dar are o mai bună toleranţă locală şi efecte secundare neurotoxice şi nefrotoxice mai reduse. Se prezintă în 2 forme de administrare:

— Pentru uz intravenos: *colistin-sulfometat de Na* în doză de 2—5 mg/kilocorp în 24 ore, sau în unităţi, 3—9 milioane U/24 ore, divizată în injecţii la 6—8 ore interval. Este indicată în septicemii şi în infecţii urinare cu *Ps. pyocyanea* sau cu alţi bacili gram negativi sensibili. Efecte toxice posibile: parestezii peribucale şi ale degetelor, erupţii urticariene, atingeri renale.

— Pentru *uz oral* (nu se rezoarbe) în tablete de 500 000 U, pentru tratamentul infecţiilor intestinale. Doza 3—4 mil. U/24 ore la copil şi 8 mil. U la adult.

Bacitracina (izolată în 1945 din B. subtilis) este activă faţă de bacterii gram pozitive şi gram negative. *Extrem de toxică nu se foloseşte niciodată pe cale parenterală*, ci numai în aplicări locale: unguente şi soluţii de irigat ori spălat cavităţi purulente (25 000 U la 25 ml sol. fiziologică de ClNa).

Tirotricina (izolată în 1939 din B. brevis) este activă faţă de coci şi bacili gram pozitivi. Foarte toxică (efect hemolitic) nu se foloseşte pe cale parenterală, ci numai *extern*, în soluţii, colir, unguente.

Viomicina şi *capreomicina* sînt antibiotice polipeptidice extrase din specii de Streptomyces, avînd acţiune faţă de b. Koch şi de unele mycobacterii. Sînt tuberculostatice toxice de valoare secundară, astăzi depăşite.

Scanned with OKEN Scanner

4.4.6. TETRACICLINE

Familia tetraciclinelor cuprinde mai mulţi membri aparţinînd tetraciclinelor naturale (de extracţie) şi celor de sinteză (realizate recent): *clortetraciclina* (Aureociclina), *oxitetraciclina*, *tetraciclina*, *rolitetraciclina*, *demetilclortetraciclina*, *metaciclina*, *doxiciclina*, *minociclina*.

Noile tetracicline, de semisinteză, prezintă avantajul de a fi eficace în doze mai mici (200 mg/24 ore chiar), avînd un timp de înjumătăţire îmbunătăţit şi totodată bine suportate. Ele sînt foarte *enterodifuzibile*: numai 10% din ele rămînînd în intestin, în timp ce vechile tetracicline (de extracţie) lasă în intestin o mare proporţie de antibiotic, ceea ce explică şi frecvenţa efectelor secundare pe intestin (enterocolite muco-membranoase, stafilococice) după aceste tetracicline.

Tetraciclinele sînt *bacteriostatice*. Ele au o bună difuziune tisulară (raportul plămîn/ser este de 100%) şi dau concentraţii înalte în bilă şi în urină. Pătrunderea în L.C.R. este slabă (sub 10%).

Spectrul de acţiune este larg, cuprinzînd o gamă largă de germeni, bacterii gram pozitive şi gram negative, spirochete, treponema, leptospire, mycoplasme, rickettsii, chlamidia, precum şi Entamoeba histolytica. *Există o rezistenţă încrucişată între toţi membrii familiei tetraciclinelor.* De reţinut că în ultimii ani a crescut proporţia de bacterii rezistente la tetraciclină mai ales: la stafilococi, streptococi, pneumococi, bacili dizenterici.

Tetraciclinele se administrează, de regulă, pe cale intestinală, cu rezorbţii mai slabe pentru vechile tetracicline naturale.

Pentru uz parenteral se foloseşte: *rolitetraciclina* („Solvocilin", „Reverin") în flacoane de 300 mg (pentru uz i.v. şi separat pentru uz i.m.). Calea i.v. este preferabilă, întrucît administrarea i.m. este dureroasă. Se injectează, pe 24 ore 2—3 flacoane.

Indicaţiile actuale ale tetraciclinei cuprind: pneumonii şi bronşite (cu germeni sensibili), precum şi pneumonii cu Mycoplasma, Chlamidia (ornitoza), conjunctivita cu incluzii şi trahomul, uretrite negonococice, spirochetoze (febra recurentă, sifilis, leptospiroze), bruceloza, antrax, pesta, holera, actinomicoza, rickettsioze.

Efectele secundare nu sînt de neglijat şi constau din: disbacterii şi micoze ale tubului digestiv, efecte de fotosensibilizare (mai ales după demetilclortetraciclină); depunerea de tetraciclină în dinţii în dezvoltare şi în oase, urmată de discromie dentară şi tulburări ale creşterii osoase, *motiv pentru care tetraciclinele sînt contraindicate la gravide în timpul alăptării, şi la copii*, începînd de la nou-născut pînă la vîrsta de 7 ani; sindromul Fanconi (greaţă, vărsături, acidoză şi amino-acidurie); după ingestia de capsule învechite; leziuni hepatice severe, după doze mari de rolitetraciclină pe cale i.v.

Pentru tetraciclinele naturale doza uzuală este de 1,5—2 g pe 24 ore; pentru *demetil-tetraciclină* 600 mg (300 mg × 2); pentru *metaciclină* („Rondomicin") 600 mg/24 ore, pentru *doxiciclină* („Vibramicină") o capsulă de 100 mg de 2 ori pe zi (absorbţie 95% din care 80% în prima oră); pentru *minociclină*: 100 mg × 2 ori pe zi. Recent s-a comunicat vindecarea de tifos exantematic cu o singură doză de minociclină.

Scanned with OKEN Scanner

4.4.7. CLORAMFENICOL

Izolat în 1947, sub denumirea de cloromicetină, a fost sintetizat în 1950 sub denumirea actuală. Acţiunea sa este bacteriostatică. Cloramfenicolul se rezoarbe bine pe cale digestivă şi are o foarte bună difuzibilitate în ţesuturi (cu excepţia bilei). Pătrunderea în L.C.R. este foarte bună (30—50% din concentraţia sanguină). Este eficace în condiţii larg variate de pH: de la 2—9. În urină se elimină sub formă de compuşi inactivi şi numai foarte puţin (5—14%) în formă activă.

Spectrul antimicrobian este larg (similar cu al tetraciclinei) cuprinzînd: bacterii gram pozitive şi gram negative, spirochete, leptospire, actinomicete, mycoplasme, chlamidia, rickettsii.

Avantajele de farmacocinetică şi de spectru antimicrobian sînt întunecate de *efecte secundare importante*, dintre care efectul depresant asupra măduvei osoase, prin leucopenii şi anemii ireversibile, *dar mai ales prin pancitopenii tardive ireversibile*, cu o frecvenţă de 1/10 000—1/100 000. La nou-născuţi şi prematuri, datorită incapacităţii acestora de a excreta cloramfenicolul sub formă de glucuronid se realizează o intoxicaţie gravă, denumită: *„sindromul cenuşiu"*.

Din această cauză utilizarea cloramfenicolului se restrînge numai la indicaţii bine justificate şi numai dacă nu poate fi înlocuit cu alt antibiotic: meningite purulente, febră tifoidă, infecţii cu Klebsiella.

Administrarea se face pe cale orală (2—3 g/24 ore). Forma de administrare parenterală i.v. (cloramfenicol hemisuccinat Na) nu oferă nici un avantaj.

Tiamfenicolul este un antibiotic cu structură asemănătoare cloramfenicolului, fără să prezinte avantaje şi fără perspective.

4.4.8. ANTIBIOTICE CU STRUCTURI VARIATE

Novobiocina („Nivecin"). Antibiotic cu un spectru asemănător penicilinei şi eritromicinei (inclusiv stafilococii rezistenţi la penicilină) cu acţiune bacteriostatică. Din cauza farmacocineticii sale neadecvate (slabă difuziune tisulară şi fixare de proteinele serice în proporţie de 95—98%), eficienţa sa este redusă. La aceasta se adaugă şi alte dezavantaje importante: apariţia rapidă a rezistenţei şi efecte secundare, de sensibilizare foarte frecvente (50%); erupţii, febră, eozinofilie, neutropenie, icter şi tulburări digestive.

Prezentat în capsule de 250 mg cu un dozaj zilnic de 1,5—2 g, acest antibiotic tinde să dispară treptat din uz.

Lincomicina. Antibiotic izolat în 1962, are un spectru antimicrobian asemănător eritromicinei, avînd în plus *avantajul activităţii pe anaerobi gram-negativi* şi o bună pătrundere tisulară, inclusiv în ţesutul osos. Dă rezultate excelente în osteomielita stafilococică. Toleranţa digestivă este bună, fiind practic netoxic. S-au semnalat însă cazuri de enterocolită, uneori severă (muco-membranoasă). Este indicată în infecţii streptococice şi cu anaerobi (septicemii post-abortum). Doza 1,5—2 g/24 ore.

Clindamicina. Este un derivat semisintetic al lincomicinei cu calităţi ameliorate: absorbţie mai bună cu niveluri sanguine mai ridicate şi cu o mai bună toleranţă gastro-intestinală. Spectrul antibacterian este similar cu al lincomicinei (coci gram pozitivi, clostridii, Bacteroides, Mycoplasma, Acti-

Scanned with OKEN Scanner

nomyces, B. antracis), fiind indicat în septicemii şi osteomielite stafilococice, septicemii post-abortum, pneumonii cu germeni sensibili etc.

Cicloserina („Tebemicin"). Spectrul antimicrobian cuprinde bacilii gram negativi, b. Koch şi micobacterii. Absorbţie orală bună. Cicloserina produce efecte secundare importante de tip neurotoxic (psihoze, excitaţie, convulsii, stări febrile şi fenomene alergice). Ieşită din uz, chiar şi ca tuberculostatic de rezervă.

Acidul fusidic („Fucidina"). Antibiotic steroidian, bacteriostatic foarte activ pe bacteriile gram pozitive, avînd un spectru de acţiune asemănător eritromicinei şi lincomicinei. Absorbţie bună pe cale orală (nu există forme injectabile) în doză de 1,5 g pe 24 ore. Fără efecte toxice generale.

Rifamicine. Din acest grup de antibiotice (izolat prin extracţie dintr-un Streptomyces în 1959), dintre care multe instabile, au intrat în uz două: *Rifamicina S.V.* ca sare sodică („Rifocin") şi un derivat al acesteia, *Rifampicina.*

Rifamicina („Rifocin") este un antibiotic injectabil (i.m. şi i.v.) activ faţă de bacterii gram pozitive, fiind unul din cele mai active antistafilococice, precum şi faţă de b. Koch. *Se elimină 80% prin bilă*, unde realizează concentraţii de peste 100 ori mai mari decît în sînge. Eliminarea prin urină este redusă. Foarte bună toleranţă. Dezavantaj important: instalarea rapidă de rezistenţă („într-o treaptă"): 40% din cazuri după 4—33 zile. Indicată în infecţii stafilococice rezistente la penicilină şi în tuberculoză (în asociaţie cu alte tuberculostatice). Doza: 500 mg la 8 ore pe cale i.m.

Rifampicina (Rifadin, Sinerdol) are un spectru antibacterian mult mai larg decît Rifamicina, cuprinzînd: bacterii gram pozitive (inclusiv C. diphteriae şi Clostridii), bacili gram negativi (Shigellae, Salmonellae, Klebsiella, Proteus, Ps. pyocyanea), Chlamidia (Trachom) şi mycobacterii.

Rifampicina se administrează numai oral, în doză de 450—900 mg (1 200mg!) la adult pe 24 ore (capsule de 150 mg). Efecte secundare: manifestări alergice frecvente sub formă de stări febrile, erupţii, eozinofilie, icter (cu atingere hepatică, mai ales în doze mari şi tratament prelungit ori repetat) şi insuficienţă renală acută. Ca şi Rifamicina, prezintă dezavantajul selecţionării rapide de mutante rezistente, ceea ce limitează extinderea utilizării acestui antibiotic şi utilizarea în cure scurte.

Este utilizată în pneumonii, în tratamentul tuberculozei în asociaţie cu HIN şi etambutol (sau streptomicină) şi, la nevoi deosebite, în celelalte infecţii cu germeni sensibili (stafilococi rezistenţi la alte antibiotice etc.).

4.4.9. SULFAMIDE

Din cele peste 5 000 de sulfamide, încercate din 1935 şi pînă astăzi, au intrat în uz numai cîteva zeci. În ultimele decenii domeniul lor de aplicare s-a restrîns treptat, fiind înlocuite cu antibiotice sau de combinaţia, mult mai activă: sulfametoxazol + trimetoprim („Cotrimoxazol").

Sulfamidele acţionează *bacteriostatic.*

În funcţie de absorbţia pe cale digestivă şi farmacocinetica lor în organism se disting: *sulfamide rezorbabile* cu acţiune generală (majoritatea sulfamidelor) şi *sulfamide de tip „intestinal" practic nerezorbabile* sau care se absorb numai foarte puţin, astfel: formosulfatiazol (1%), ftalilsulfatiazol (5%), succinyl-sulfatiazol (5%), sulfaguanidina (10%). Concentraţiile intestinale cu aceste sulfamide sînt însă foarte mari: 80—200 mg pe 100 g de materii fecale.

Scanned with OKEN Scanner

Sulfamidele rezorbabile au foarte bună difuziune în organism; ele pătrund în L.C.R. în proporție de 80% față de nivelul sanguin, iar în exsudatul seroaselor: 50—75%.

După viteza de eliminare din organism (timpul de înjumătățire plasmatică), sulfamidele se împart în:

1. *Sulfamide cu eliminare rapidă* (timp de înjumătățire: 4—6 ore): Sulfatiazol, Sulfisoxazol („Neoxazol", „Gantrisin"). Sulfametazina etc. Doza pe zi: 4—6 g în prize la 6 ore.

2. *Sulfamide cu eliminare mijlocie* (timp de înjumătățire: 10—24 ore): sulfacetamida, sulfametoxazol („Gantanol"), sulfamoxol („Sulfuno"), sulfafenazol („Orisul"), sulfodiazina, sulfamerazina. Doza: 2 g prima zi și cîte 1 g în zilele următoare (împărțite în 2 prize la 12 ore).

3. *Sulfamide cu eliminare și acțiune lentă* (tip retard) cu un timp de înjumătățire plasmatică de 25—40 ore: sulfadimetoxina („Madribon"), sulfametoxidiazina („Sulfametin", „Dulana", „Bayrena") etc. Doza: 1 g în prima zi, 0,5 g pe zi în zilele următoare.

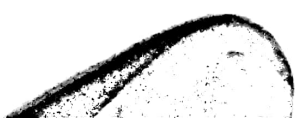
4. *Sulfamide cu eliminare foarte lentă* („ultra-retard") cu timp de înjumătățire de 100—200 ore: sulfortodimetoxina („Fanasil") și sulfametoxipirazina („Kelfizin"). O singură priză de 2 g (la adult) permite menținerea în organism a unei *concentrații bactericide de o săptămînă.* Pentru tratamente prelungite se continuă cu un g pe săptămînă.

Față de rapiditatea intrării în acțiune și a eliminării lor din organism, se va recurge la sulfamidele cu acțiune rapidă pentru boli acute (septicemii, meningite, infecții urinare), în timp ce sulfamidele cu acțiune lentă sînt indicate în infecții cronice sau în scopuri profilactice.

Asociații de sulfamidă. Pentru micșorarea efectelor toxice, s-au făcut asocieri de 2—3 sulfamide, în același comprimat. În țara noastră este în uz „Plurisulfan" (trisulfamidă). Sulfamidele de tip intestinal cuprind: sulfaguanidina (în multe țări abandonată); *ftalilsulfatiazol* („Talazol") în uz în țara noastră (tablete de 0,5 g doza zilnică 4—6 g); formosulfatiazol etc. Indicațiile lor sînt depășite. De reținut numai salicilazosulfapiridina sau azeosulfidina (Salazopyrin) — un compus particular din sulfapiridină cu diazoamină și acid salicilic — utilizată cu succes în colita ulceroasă.

Efecte secundare. Efectele secundare ale sulfamidelor sînt frecvente și importante, ceea ce a contribuit, de asemenea, la restrîngerea uzului lor. În caz de diureză scăzută, se poate realiza un accident mecanic: cristalizarea lor în tubii renali, cu blocaj renal. Pentru prevenire: hidratarea intensă și alcalinizarea urinei (bicarbonat de Na). Tulburările gastrointestinale (greață, vărsături) se explică prin iritația mucoasei gastrice. Forma injectabilă de sulfatiazol (puternic alcalină) *este iritantă pentru țesutul muscular* (este interzisă la sugari și copii mici). Efectul medulodepresant este posibil (controlul leucogramei), ca și icter hemolitic (la persoanele cu deficiență în enzima glucozo-6-fosfat-dehidrogenază). Cele mai frecvente sînt *reacțiile alergice*, constînd din: stări febrile, eritem polimorf ori de tip nodos, sindromul Lyell, sindromul Stevens-Johnson, sau afectări vasculare de tipul periarteritei nodoase. Contactul prelungit cu organismul crește frecvența acestora (atenție la sulfamidele „retard" și „ultra-retard").

Indicațiile actuale ale sulfamidelor s-au restrîns mult, toți specialiștii recomandînd înlocuirea lor, oriunde este activ un antibiotic.



În infecția meningococică ele sînt înlocuite de penicilină (mai activă, practic netoxică), iar în infecțiile urinare și în dizenterii sînt mult depășite de *cotrimoxazol* („Septrin"). O indicație a rămas *nocardioza*. Ca adjuvant în asociație cu antibiotice, sulfamidele se mai folosesc în: *morvă, pestă*, în *lepră* (sulfamide ultra-retard), iar în *toxoplasmoză* se utilizează sulfapirimidina, asociată cu pirimetamina. Sulfamidele „ultra-retard" de tip Fanasyl s-au încercat în profilaxia holerei. Un domeniu nou de aplicare a sulfamidelor îl constituie *malaria rezistentă la antimalarice de sinteză*. Produsul cel mai reușit este combinația de sulfadoxină (sulfamidă „ultra-lunga") 500 mg + pirimetamină 25 mg (în același comprimat) („Fansidar"). O doză de 2—3 comprimate, date într-o singură zi, vindecă malaria!

Aplicarea locală de sulfamide pe tegument ori mucoase nu este recomandabilă, dat fiind potențialul lor alergizant important. Discutabilă este, de aceea, utilizarea produsului „Mafenid" („Marfanil", Sulfamylon) în pulverizări sau spray, în arsuri ori plăgi infectate.

4.4.10. COTRIMOXAZOL

Combinația de *sulfametoxazol* (400 mg) cu trimetoprim (80 mg) pe tabletă („Septrin", „Bactrim", „Biseptol") se potențează reciproc, realizînd o dublă blocadă a metabolismului folat bacterian și rezultînd astfel un *chimioterapic bactericid. Chimiorezistența microbiană este puțin probabilă*, ceea ce se confirmă după o utilizare largă, de mai mulți ani, nesemnalîndu-se apariția unei rezistențe practic semnificative.

Spectrul antibacterian este larg cuprinzînd numeroși germeni gram pozitivi (stafilococi, streptococi), bacili gram negativi (H. influenzae, E coli, Proteus, Shigella, Salmonelle) ca și alți germeni: vibrionul holeric, Pasteurella, Neisseria, Bordetella. Sînt rezistenți b. piocianic și b. Koch.

Produsul se rezoarbe bine și are o bună difuzibilitate în organism. Se administrează uzual, 2 g pe zi, în 2 prize de 1 g (2 tablete la 12 ore) și numai în infecții severe 3g/24 ore. Recent s-a obținut și o formă injectabilă, în fiole de 5 ml (în curs de intrare în practică). Indicațiile sînt multiple: infecții respiratorii, urinare, septicemii, meningite, brucceloza, febra tifoidă, dizenterie etc.

4.4.11. NITROFURANI

Clasă de compuși sintetici de nitrofuraldehidă, cu acțiune bactericidă și cu un spectru antibacterian cuprinzînd germeni gram pozitivi și gram negativi. Există trei compuși în uz.

Nitrofurantoina (Furadantin), singurul nitrofuran care se rezoarbe pe cale digestivă, fiind indicat pentru tratamente generale și în *infecții urinare*. Se prezintă în comprimate de 100 mg. Doza pe 24 ore: 5 mg kilo corp. Nu se va depăși doza de 300 mg/24 ore! În tratamente prelungite, doza se reduce la 50%.

Furazolidon (Furoxon) se prezintă în comprimate de 100 mg. Nu se rezoarbe (decît minimal), asigurînd concentrații înalte intestinale și fiind adecvat pentru *tratamentul dizenteriei* și a altor *infecții intestinale cu germeni sensibili*. Doza pro die: 4—6 tablete, iar la copii 7—10 mg/kilo corp.

Nitrofurazon (Furacin, Nitrofuran) se rezoarbe minimal pe cale digestivă. Utilizat ca antibiotic local în unguente, instilații, soluții otice.

Scanned with OKEN Scanner

În infecția meningococică ele sînt înlocuite de penicilină (mai activă, practic netoxică), iar în infecțiile urinare și în dizenterii sînt mult depășite de *cotrimoxazol* („Septrin"). O indicație a rămas *nocardioza*. Ca adjuvant în asociație cu antibiotice, sulfamidele se mai folosesc în: *morvă*, *pestă*, în *lepră* (sulfamide ultra-retard), iar în *toxoplasmoză* se utilizează sulfapirimidina, asociată cu pirimetamina. Sulfamidele „ultra-retard" de tip Fanasyl s-au încercat în profilaxia holerei. Un domeniu nou de aplicare a sulfamidelor îl constituie *malaria rezistentă la antimalarice de sinteză*. Produsul cel mai reușit este combinația de sulfadoxină (sulfamidă „ultra-lunga") 500 mg + pirimetamină 25 mg (în același comprimat) („Fansidar"). O doză de 2—3 comprimate, date într-o singură zi, vindecă malaria!

Aplicarea locală de sulfamide pe tegument ori mucoase nu este recomandabilă, dat fiind potențialul lor alergizant important. Discutabilă este, de aceea, utilizarea produsului „Mafenid" („Marfanil", Sulfamylon) în pulverizări sau spray, în arsuri ori plăgi infectate.

4.4.10. COTRIMOXAZOL

Combinația de *sulfametoxazol* (400 mg) cu trimetoprim (80 mg) pe tabletă („Septrin", „Bactrim", „Biseptol") se potențează reciproc, realizînd o dublă blocadă a metabolismului folat bacterian și rezultînd astfel un *chimioterapic bactericid. Chimiorezistența microbiană este puțin probabilă*, ceea ce se confirmă după o utilizare largă, de mai mulți ani, nesemnalîndu-se apariția unei rezistențe practic semnificative.

Spectrul antibacterian este larg cuprinzînd numeroși germeni gram pozitivi (stafilococi, streptococi), bacili gram negativi (H. influenzae, E coli, Proteus, Shigella, Salmonelle) ca și alți germeni: vibrionul holeric, Pasteurella, Neisseria, Bordetella. Sînt rezistenți b. piocianic și b. Koch.

Produsul se rezoarbe bine și are o bună difuzibilitate în organism. Se administrează uzual, 2 g pe zi, în 2 prize de 1 g (2 tablete la 12 ore) și numai în infecții severe 3g/24 ore. Recent s-a obținut și o formă injectabilă, în fiole de 5 ml (în curs de intrare în practică). Indicațiile sînt multiple: infecții respiratorii, urinare, septicemii, meningite, bruceloza, febra tifoidă, dizenterie etc.

4.4.11. NITROFURANI

Clasă de compuși sintetici de nitrofuraldehidă, cu acțiune bactericidă și cu un spectru antibacterian cuprinzînd germeni gram pozitivi și gram negativi. Există trei compuși în uz.

Nitrofurantoina (Furadantin), singurul nitrofuran care se rezoarbe pe cale digestivă, fiind indicat pentru tratamente generale și în *infecții urinare*. Se prezintă în comprimate de 100 mg. Doza pe 24 ore: 5 mg kilo corp. Nu se va depăși doza de 300 mg/24 ore! În tratamente prelungite, doza se reduce la 50%.

Furazolidon (Furoxon) se prezintă în comprimate de 100 mg. Nu se rezoarbe (decît minimal), asigurînd concentrații înalte intestinale și fiind adecvat pentru *tratamentul dizenteriei* și a altor *infecții intestinale cu germeni sensibili*. Doza pro die: 4—6 tablete, iar la copii 7—10 mg/kilo corp.

Nitrofurazon (Furacin, Nitrofuran) se rezoarbe minimal pe cale digestivă. Utilizat ca antibiotic local în unguente, instilații, soluții otice.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele secundare ale nitrofuranilor (de rezorbție) constau din *tulburări digestive*, cefalee, ameţeli, anemii hemolitice şi reacţii alergice: febră, exanteme, infiltrate pulmonare, hepatită colestatică şi *polinevrite periferice cu parestezii şi pareze* (pot fi ireversibile!).

4.4.12. ACIDUL NALIDIXIC („NEGRAM")

Chimioterapic cu un spectru antimicrobian, cuprinzînd bacterii gram negative: E. coli, Aerobacter, Klebsiella, Proteus, în timp ce piocianicul şi bacteriile gram pozitive sînt rezistente. Produsul se absoarbe pe cale intestinală şi realizează concentraţii mari urinare. Este indicat în infecţii urinare cu germeni sensibili în doză de 4 g/24 ore, ce se poate scădea apoi la 2 g/24 ore.

Dezavantaje: apariţia rapidă a rezistenţei (uneori în cîteva zile) şi reacţii secundare: tulburări digestive, reacţii alergice cutanate (fotosensibilitate) leucopenie şi efecte toxice psihice (halucinaţii, migrene, convulsii).

Un produs cu o structură chimică înrudită: *Cinoxacin* a fost introdus recent, avînd avantajul de a fi mai puţin toxic şi necesar în doze mai mici (1 g/24 ore).

4.4.13. ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE ANTITUBERCULOASE

Tuberculostaticele sînt redate pe larg în altă parte (capitolul tratamentul tuberculozei). Numai antibioticele antituberculoase cu acţiune şi asupra altor germeni au fost prezentate în acest capitol: streptomicina, rifampicina, kanamicina şi cicloserina („Tebemicin" — denumirea preparatului în uz la noi).

Alte tuberculostatice în uz sînt: izoniazida (HIN), etambutol, ethionamida (Nizatin, Trecator), PAS, pirazinamida, pirazolina (Morinamid — denumirea produsului în ţara noastră) şi tiocarlid (Isoxyl).

Pentru acţiune, indicaţii, dozaj şi efecte secundare, a se vedea capitolul respectiv.

4.4.14. ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE ANTIPROTOZOARE

Dintre antibiotice, tetraciclina şi paramomicina au o acţiune amebicidă, fiind utilizate în amebiaza intestinală.

Chimioterapice. Dintre nitrofurani, furazolidona şi nitrofurazona au o acţiune trichomonacidă, fiind folosite în aplicări locale (ovule vaginale) în trichomoniaza vaginală.

Faţă de infecţiile cu Trichomonas, Giardia şi Entamoeba este activ chimioterapicul *Metronidazol* (Flagyl) în comprimate de 250 mg şi ovule vaginale. Dozaj uzual: 1 g pe 24 ore, 7—10 zile. Experienţa recentă a demonstrat vindecări spectaculoase în giardioza şi trichomoniaza cu o doză unică de 2 g (luată într-o singură priză).

Noi produse similare, din clasa 5-nitro-imidazol, cu acţiune şi toleranţă superioare, au fost produse recent: *Ornidazol* („Tiberal") şi *Tinidazol* („Fasigin") cu dozaj asemănător.

Grupul numeros al antimalaricelor de sinteză: proguanil, cloroquină, pirimetamină etc. este prezentat la capitolul malarie.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

4.4.15. ANTIFUNGICE

Chimioterapia infecţiilor antifungice a debutat în 1903 cînd a fost introdus *iodurul de K* în tratamentul sporotrichozei (singurul tratament în această micoză). După 1940 au apărut numeroase chimioterapice şi antibiotice antifungice, care se împart în două grupe:

a) *Antifungice pentru tratamentul micozelor de suprafaţă: Nistatina, Griseofulvina, Trichomicina, Pimaricina* şi derivaţi de *imidazol: Clotrimazol* („Canesten").

b) *Antifungice pentru tratamentul micozelor profunde: Amphotericina B, 5-fluorocytosine* şi unii derivaţi de imidazol: Miconazol, Econazol şi întrucîtva şi Clotrimazol. Saramicetina (antibiotic încercat în histoplasmoză) este în curs de verificare.

Dintre *antifungicele de suprafaţă: Nistatina* („Stamicin", „Mycostatin") în drajeuri de 500 000 U şi ovule, se foloseşte pentru profilaxia şi tratamentul candidozelor de mucoase (digestivă, vaginală). Nu se rezoarbe (antifungic topic). *Griseofulvina* este un antifungic care se rezoarbe pe cale digestivă, în doză de 1 g zilnic (timp de săptămîni ori luni), pentru tratamentul micozelor cutanate şi unghiale. *Trichomicina*, antifungic tot de uz local în candidoză, ca şi *pimaricina*. Antifungicele de tip imidazol: *Clotrimazol, Miconazol* s-au dovedit recent, superioare în tratamentul local al micozelor cutanate şi mucoase (unguente, soluţii, ovule).

Pentru tratamentul micozelor sistemice (profunde), *Amphotericina B* este singurul antibiotic, verificat, pentru tratamentul general (parenteral) al acestor micoze. Din cauza toxicităţii sale (limita terapeutică foarte apropiată cu cea toxică) se administrează numai în spital, sub control, în perfuzii i.v. lente, şi în doze crescînde, cu 5 mg pe zi, de la doza iniţială de 5—10 mg. Activă în: histoplasmoză, criptococoză, candidoză sistemică, blastomicoză.

În ultimii ani, antifungicul: *5-fluoro-cytosina* a fost folosit cu bune rezultate în candidoze sistemice, criptococoză, aspergiloză.

Dintre derivaţii de imidazol: Miconazol, Econazol şi mai puţin Clotrimazol, s-au dovedit, de asemenea, eficienţi în micozele profunde.

4.4.16. CHIMIOTERAPICE ANTIVIRALE

Chimioterapia antivirală s-a dezvoltat încet, cu puţine produse intrate în uz, datorită dificultăţilor de a se ataca virusurile în multiplicarea lor intracelulară, fără a se vătăma metabolismul celular.

Din miile de substanţe antivirale, studiate pînă acum, numai următoarele, cu efect terapeutic ori profilactic verificat au intrat în practică.

1. *Amantadina* (Clorhidrat de 1-adamantamină „Symmetrel") are acţiune antivirală probată pe tipul A2 al virusului gripal. Se foloseşte în doză de 100—200 mg zilnic cu efect preventiv faţă de gripă. Aceeaşi doză terapeutică în primele 2 zile de gripă, are şi unele efecte terapeutice în gripa declarată. Efectele secundare: tulburări digestive, nervozitate, tulburări de concentrare şi ale reflexelor. Amantadina se mai foloseşte, cu bune rezultate, în boala Parkinson.

2. *Metisazona* („Marboran") este un derivat de tiosemicarbazonă, care inhibă multiplicarea virusurilor din grupul „pox" (variolă, vaccină). Se foloseşte cu succes în profilaxia variolei şi asociată cu imunologlobuline specifice

în tratamentul vaccinei generalizate. Dozaj 3—6 g/24 ore timp de cîteva zile. Toleranța digestivă este proastă.

3. *Idoxuridina* („Idu", „Iduviran", „Emanil") inhibă multiplicarea virusului herpetic (intervenind în sinteza ADN viral). Se folosește cu succes în terapia locală a herpesului cornean (instilație a 1—2 pic. din sol. 0,1 IDU, timp de zi și noapte). Pe cale generală este toxic. S-a folosit cu unele rezultate pe cale i.v., în encefalita herpetică (efecte secundare importante).

4. *Cytarabina* (Cytosin-arabinosida) este un nucleosid sintetic, activ față de virusurile cu ADN. A dat unele rezultate în tratamentul varicelei severe (cu pneumonie variceloasă) și în zoster.

5. *Vidarabina* (Ara-A sau Adeninarabinozida) este activă față de virusul herpetic și varicelo-zosterian, precum și față de pox-virusuri. S-au făcut încercări și în tratamentul hepatitei virale cu virus B.

6. *Alte antivirale* (în experimentare) *Ribavirina* (Virazole) activă față de variate virusuri ARN și ADN. *Isoprinosina* pare să aibă acțiune antivirală dar mai ales imunomodulatoare.

Alte substanțe antivirale, terapeutic încă neconfirmate, sînt numeroase: derivați de benzimidazol, guanidina HCl, rifampicina etc. *Interferonul*, substanță cu acțiune antivirală largă (nespecifică) nu a intrat încă în practică.

4.5. EFECTE SECUNDARE ADVERSE ALE ANTIBIOTICELOR ȘI CHIMIOTERAPICELOR

Nu există nici un medicament lipsit cu totul de toxicitate, — ceea ce ar fi „o absurditate farmacologică". Această afirmație este valabilă și pentru antibiotice. De aceea, orice antibioterapie reprezintă (ori trebuie să reprezinte) o justă cumpănire între efectul terapeutic scontat și riscul efectelor secundare, urmărind să se obțină maximul de eficiență terapeutică, cu minimum de efecte adverse.

În prezentarea fiecărui antibiotic și chimioterapic (partea a 4-a a acestui capitol) au fost menționate efectele secundare respective și care trebuie obligator cunoscute, de orice practician. Redăm mai departe o privire panoramică asupra acestor reacții adverse, după mai multe criterii: ponderea ce o dețin în patologia medicamentoasă, frecvența, gravitatea și clasificarea lor.

Ponderea actuală. Așa cum demonstrează toate statisticile, utilizarea antibioticelor a scăzut considerabil mortalitatea prin boli infecțioase, față de era pre-antibiotică. În comparație cu aceste rezultate ponderea reacțiilor adverse apare modestă. Mai mult, frecvența actuală, încărcată prin numeroase erori evitabile ca: indicații în exces, eronate, supradozări, prelungiri inutile și conducerea neatentă a aplicării, poate fi scăzută, prin respectarea regulilor fundamentale ale antibioterapiei.

O altă recomandare în același scop, este de a se face o corectă înregistrare de către fiecare spital, a reacțiilor adverse la antibiotice, printr-o notare prescurtată (prin anumite simboluri) pe fiecare foaie de observație a antibioticului utilizat și a prezenței sau absenței reacțiilor secundare — ceea ce ar permite o evidență reală și măsuri în consecință.

După cum au arătat studii de control făcute timp îndelungat, în mai multe spitale, ponderea cu care antibioticele contribuie la totalul patologiei

Scanned with OKEN Scanner

medicamentoase nu apare atît de mare, în comparaţie cu marea lor utilizare: 5% din totalul reacţiilor post-medicamentoase înregistrate.

Frecvenţa reacţiilor secundare variază în funcţie de fiecare antibiotic. Astfel reacţiile adverse la penicilină apar numai la 0,6% (5%!) dintre bolnavi, în timp ce la novobiocină la circa 50% din bolnavi, iar la amfotericină (antibiotic antifungic toxic, de uz foarte rar) la aproape toţi bolnavii. Frecvenţa acestor reacţii mai depinde şi de contacte anterioare neobservate şi de stări fiziologice (pentru efectele la gravide şi sugari, a se vedea subcapitolul special).

Gravitatea acestor reacţii adverse este, de asemenea, variată. Reacţiile cele mai severe sînt:

— *Şocul anafilactic* după penicilină, care apare însă foarte rar: 0,06% din cazuri. Şocul survine la 2—3 minute (15 minute) de la injecţie, în timp ce reacţii alergice uşoare, cutanate, apar de 10 ori mai frecvent: (0,6%) şi sînt de tip tardiv, apărînd după o oră ori mai multe ore, sau chiar 2—3 zile de la începerea tratamentului.

— *Depresiunea măduvei osoase* (agranulocitoză, pancitopenie) sînt complicaţii uneori ireversibile ce apar după cloramfenicol, sulfamide, nitrofurani.

— *Efecte neurotoxice:* surditate (după aminoglicoside), polinevrite (după nitrofuran), tulburări psihice (acid nalidixic) şi efecte neuro-psihice grave după doze foarte mari de penicilină i.v., sau depăşirea dozei intrarahidiene (peste 15 000 U).

— *Insuficienţa renală acută* prin: rifampicină şi sulfamide şi nefropatii prin aminoglicoside.

— *Hepatopatii cu icter:* rifampicină.

— *Reacţii cutanate severe* (sindrom Lyell, sindrom Stevens-Johnson, eritrodermii) după: sulfamide, nitrofurani, cotrimoxazol, streptomicină, peniciline.

Clasificare. Registrul reacţiilor adverse după antibiotice este extrem de variat, putînd fi clasificat astfel:

După mecanismul patogenic. 1. *Fenomene iritative la locul administrării* (digestive, la locul injecţiilor i.m. şi i.v.: reacţii locale, necroze, flebite).

2. *Efecte toxice pe variate organe:* hepatice, renale, neuropsihice, hematopoietice.

3. *Reacţii alergice:* locale, cutanate, generale (şoc anafilactic), de organ, colagenoze induse (lupus eritematos indus de sulfamide etc.).

4. *Reacţii de tip Herxheimer* (şoc endotoxinic prin doze de atac în febra tifoidă, sifilis, bruceloză).

5. *Efecte secundare biologice:*

a) Dismicrobisme (tulburări ale microflorei) şi suprainfecţii.
b) Rezistenţă microbiană la antibiotice.
c) Interferenţa imunităţii.
d) Reacţii auto-imune.
e) Efecte anti-anabolice .
f) Efecte teratogene.

După organul sau ţesutul afectat. 1. *Manifestări cutanate:* exanteme diverse, eritem polimorf, eritem nodos, sindrom Lyell, sindrom Stevens-Johnson. Pentru frecvenţă după antibiotice, a se vedea tabelul 4. 3.

2. *Efectele gastro-intestinale* sînt datorate fie intoleranţei faţă de antibiotic (efect iritativ), fie unor tulburări complexe de ordin ecologic: micoze digestive;

Scanned with OKEN Scanner

enterocolite severe (după lincomicină, clindamicină, antibiotice cu spectru larg); malabsorbţie, steatoree (după neomicină şi antibiotice cu spectru larg).

3. *Icterele* survin mai ales după rifampicină (2—3% din cazuri, iar leziuni hepatice fără icter pînă la 10%) şi după injecţii cu tetraciclină degradată.

4. *Efectele pe hematopoieză* (cloramfenicol, sulfamide etc.) şi asupra sîngelui (anemii hemolitice după penicilină şi carbenicilină).

5. *Leziuni renale* apar după aminoglicoside, cefaloridină, amphotericină; iar insuficienţa renală acută după rifampicină, sulfamide.

6. *Efecte cardio-vasculare:* aritmii, tromboembolii, flebite sînt rare.

7. *Reacţii pulmonare:* astm (după penicilină) infiltrate pneumonice (nitrofurantoin).

8. *Efecte neurotoxice:* encefalopatii cu convulsii după doze foarte mari de penicilină; hipoacuzie sau surditate ireversibilă după aminoglicoside (75% din surdităţile post-medicamentoase). Cazuri de miastenie după: neomicină, streptomicină, kanamicină, colimicină, polimixină.

Tabelul 4.III

Frecvenţa reacţiilor adverse la principalele antibiotice

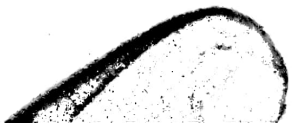
	Frecvenţa reacţiilor adverse							
	Cutanate	Digestive	Hepatice	Hematopoetice	Renale	Cardiovasculare	Pulmonare	Neuropsihice
Peniciline naturale şi de semisinteză	++++	+		+	(+)	(+)		+
Cefalosporine	++	+			+			
Streptomicină	++		+	+	+			++
Alte aminoglicoside (kanamicina, gentamicina etc.)	+				+++			+++
Eritromicina	+	+	+					
Polimixina şi colistina	+				+++			+++
Tetracicline	+	+++	(+)	(+)	+			
Cloramfenicol	+	++		++				+
Lincomicina	+	++						
Rifampicina	+	+	+++	+	+			
Sulfamide	+++	++	+	++	++			+
Nitrofurani	+	+++	+	++			+	++
Acid nalidixic	+	++	+	+				++
Amfotericina				+++	+++			

4.6. PROBLEME SPECIALE ÎN UTILIZAREA ANTIBIOTICELOR

4.6.1. ASOCIAŢII DE ANTIBIOTICE

Antibioterapia ideală cu un singur antibiotic eficient (monoterapie sau terapie „ţintită") nu este totdeauna posibilă în practică. Asociaţia de două (excepţional trei!) antibiotice devine justificată în următoarele situaţii şi scopuri:

Tratamentul de urgenţă al unei boli infecţioase grave, etiologic încă neprecizate: septicemie, meningită purulentă, pneumonie severă. În aceste cazuri, pînă la precizarea agentului etiologic, este recomandabil să recurgem la un



spectru antimicrobian cît mai cuprinzător, oferit de o asociație de două antibiotice, astfel:

Într-o pneumonie severă: ampicilină (kanamicină, gentamicină) + oxacilină; într-o meningită purulentă: ampicilină + cotrimoxazol; într-o septicemie: gentamicină + penicilină etc. Sînt boli gravisime ca: pesta, morva etc., precum și boli infecțioase greu sterilizabile în care asociația de antibiotice este, de asemenea, necesară: bruceloza, listerioza etc.

Boli infecțioase cu etiologie polimicrobiană. Aceste situații cum sînt: peritonite purulente, supurații pulmonare, septicemii post-abortum (frecvent polimicrobiene) ne obligă să recurgem la asociații de antibiotice cu un spectru antibacterian care să cuprindă atît pe acela al bacteriilor gram pozitive, cît și a celor gram negative, precum și a anaerobilor (gram + și gram —).

Pentru prevenirea instalării rezistenței microbiene. Obținerea acestui rezultat s-a arătat destul de limitat, fiind probat numai în asocierea de tuberculostatice: HIN + rifampicină + etambutol sau alte duble ori triple asocieri de tuberculostatice. Acest efect se explică prin faptul că apariția unei mutante rezistente la HIN (posibil 1/100 000 din populația bacteriană) poate fi contracarată prin acțiunea streptomicinei care se va exercita concomitent și asupra tulpinilor HIN rezistente și invers, acțiunea HIN se va exercita și asupra mutantelor rezistente la streptomicină (1 la 10^7).

Alte asociații de antibiotice, în acest scop, nu s-au putut dovedi utile. În nici un caz nu se pot asocia două antibiotice cunoscute că produc rezistență încrucișată: antibioticele din grupul tetraciclinelor, din grupul macrolidelor.

Creșterea acțiunii antimicrobiene. Acest obiectiv important în terapeutică, se poate obține, însă, numai printr-un efect sinergic, sau cel puțin aditiv, al celor două antibiotice.

În această privință trebuie ținut seama că, în asociația de antibiotice poate rezulta una din următoarele situații:

— *indiferență:* efectul obținut este identic cu acela realizat cu un singur antibiotic (asociere inutilă);

— *însumare* (adițiune)*:* efectul obținut este egal cu suma acțiunii fiecărui antibiotic, socotit separat;

— *sinergism:* efectul obținut este mai mare decît suma acțiunii celor două antibiotice;

— *antagonism:* acțiunea combinată este mai mică decît aceea obținută cu un singur antibiotic (asociere defavorabilă).

În practică, efectul de sinergism se obține rar, cele mai frecvente fiind cel aditiv sau de indiferență.

Pentru a se evita efectul de antagonism, este indicat să nu se asocieze un antibiotic bactericid cu unul bacteriostatic, deoarece efectul bacteriostatic interferează faza de multiplicare a bacteriilor, în care acționează favorabil antibioticele bactericide. Pentru exemple de antibiotice bactericide și bacteriostatice a se vedea tabelul 4. I.

Exemple de asociații favorabile (efect sinergic). Penicilina G + peniciline semisintetice (Ampicilina, Cloxacilina).

Penicilină + Kanamicină.

Penicilină + Gentamicină (asociație extrem de activă) sau peniciline cu alte aminoglicoside.

Penicilină + Streptomicină (asociație de mare eficiență în endocardita cu enterococ sau cu Str. viridans).

Scanned with OKEN Scanner

Ampicilină + Oxacilină.
Gentamicină + Carbenicilină.
Cefalosporină + Gentamicină.
Sulfamidă (Sulfametoxazol) + trimetoprim = („Cotrimoxazol").
Cotrimoxazol + antibiotice bactericide.

Critica asociațiilor de antibiotice. Cu excepția cazurilor și obiectivelor mai sus expuse și justificate, *alte asocieri de antibiotice sînt criticabile pentru următoarele motive:*

— Nu aduc un plus de eficiență (asociere inutilă).
— Se crește riscul efectelor adverse (prin 2—3 antibiotice).
— Riscul unor interacțiuni medicamentoase nedorite (des ignorate și necontrolate).
— Creșterea inutilă a costului tratamentului.
— Favorizarea crescută a apariției rezistenței microbiene.

4.6.2. ANTIBIOTICELE LA GRAVIDE

Administrarea de antibiotice și chimioterapice la gravide trebuie să aibă în vedere, pe lîngă principiile de bază ale antibioticoterapiei, următoarele reguli suplimentare:

Dacă convin organismului gravidei. Acesta se comportă ca un organism normal, fără o susceptibilitate crescută. S-a semnalat însă o sensibilitate mai mare a acestuia la doze mari de tetraciclină, pe cale intravenoasă (decese prin degenerescență hepatică grăsoasă).

Dacă, prin traversarea placentei, sînt nocive sau nu pentru embrion și făt (efecte teratogene sau toxice pentru făt).

Pătrunderea antibioticelor în circulația fetală și a lichidului amniotic se face în concentrații terapeutice corespunzătoare (50—80% față de titrul sanguin matern), ceea ce permite tratamentul unei infecții transmisibile la făt, cu evitarea efectelor secundare posibile.

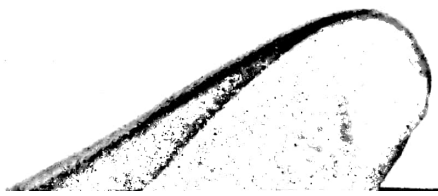
Efecte secundare apar în plus în graviditate, pentru embriogeneză și pentru făt. Acestea trebuie privite separat pentru trei perioade: *embrionară, fetală* și *prenatală* (corespunzînd, în general, succesiv celor trei trimestre).

1. *În primul trimestru* de embriogeneză, există riscul din partea unor chimioterapice și antibiotice de a produce *avort* sau *efecte teratogene.* Astfel: *pirimetamina* (antagonist al acidului folic) folosită în tratamentul malariei și al toxoplasmozei, poate produce moartea embrionului sau malformații congenitale. Streptomicina și alte aminoglicoside (ototoxice) pot provoca hipoacuzie sau surditate. Tetraciclinele pot provoca malformații scheletice. Sulfamidele și Cotrimoxazol (Septrin) pot provoca tulburări de embriogeneză și sînt contraindicate în primul trimestru.

2. *În al doilea trimestru* tetraciclinele pot provoca discromii dentare și malformații scheletice. Aminoglicosidele prezintă același risc ototoxic crescut pentru făt (surditate).

3. *În al treilea trimestru și perioada prenatală* se mențin aceleași restricții, și în plus riscul efectelor secundare prin cloramfenicol și sulfamide.

În general, ca orice terapeutică medicamentoasă la gravide, tratamentul cu antibiotice sau chimioterapice *se va face numai cînd este strict necesar* pentru sănătatea și viața gravidei.



Scanned with OKEN Scanner

Pentru tratamentul antimicrobian la gravide sînt adecvate următoarele antibiotice şi chimioterapice: *penicilina G şi toate penicilinele de semisinteză, cefalosporinele şi eritromicina.* Pentru tratamentul infecţiilor urinare: cefalosporine, ampicilină, carbencilină, iar nitrofurantoina, acid nalidixic şi sulfamidele cu unele restricţii (vezi tabelul 4.IV).

Tabelul 4.IV

Antibiotice şi chimioterapice în sarcină

Antibiotic	Trimestrul I	Trimestrul II	Trimestrul III Perioada prenatală
Penicilina G	+	+	+
Oxacilina	+	+	+
Ampicilina şi similare	+	+	—
Carbenicilina	+	+	+
Cefalosporine	+	+	+
Aminoglicozide (gentamicină etc.)	—	—	—
Polimixine	—	—	—
Cloramfenicol	(+)	(+)	—
Tetracicline	(+)	—	—
Eritromicină	+	+	—
Lincomicină	+	+	+
Septrin (Cotrimoxazol)	—	—	—
Sulfamide	—	+	—
Nitrofurantoin	(+)	+	(+)
Acid nalidixic	(+)	+	—

Legenda: + = permis
(+) = dubios (efecte secundare posibile)
— = contraindicat

4.6.3. ANTIBIOTICELE LA PREMATURI ŞI SUGARI

În alegerea şi utilizarea antibioticelor la această vîrstă trebuie ţinut seama de următoarele particularităţi ale organismului:

— *Absorbţia pe cale intestinală se face în condiţii sensibil mai mari* faţă de adult. Antibioticele toxice ca neomicina şi colimicina care date *per os* la adult, practic nu se rezorb (circa 2—3%) la prematur şi nou-născut se pot rezorbi în cantităţi importante.

— La prematuri şi nou-născuţi *antibioticele persistă mai îndelungat în organism* (timp de înjumătăţire mai lung). Această eliminare întîrziată este datorită lipsei de maturare a funcţiei renale.

— *Insuficienţa unor activităţi enzimatice* care participă la inactivarea şi conjugarea unor antibiotice şi sulfamide (acetilare, glucuronizare) pentru eliminarea acestora. Metabolizarea nesatisfăcătoare la această vîrstă a sulfamidelor poate duce la persistenţa icterului la nou-născut cu *pericolul icterului nuclear* (encefalopatia bilirubinică). De aceea, sulfamidele (care nu trebuie administrate nici în ultimul trimestru de sarcină) *nu se dau la prematuri şi nici în prima lună de viaţă.* Aceeaşi lipsă de maturare enzimatică explică şi riscul unor efecte secundare grave în caz de utilizare a cloramfenicolului la

Scanned with OKEN Scanner

nou-născut şi prematur, prin imposibilitatea glucoronoconjugării acestuia de către ficat: colaps cardiovascular sau „sindromul cenuşiu".

— Alte particularităţi: sensibilitate mai mare a eritrocitelor şi a altor celule; funcţii de transport reduse, imaturitatea funcţiei hepatice şi renale.

Ca reguli generale: indicaţii strict necesare, alegerea antibioticelor cu cel mai redus potenţial toxic, dozări adecvate, tratamente scurte.

Antibiotice indicate: Penicilina G şi V, penicilinele semisintetice (oxacilina, ampicilina), cefalosporine, lincomicina, eritromicina.

Antibiotice şi chimioterapice contraindicate: cloramfenicol, sulfamide, HIN, acid nalidixic, novobiocina, tetracicline (discromii dentare şi perturbaţii în creşterea oaselor) amino-glicoside.

În situaţii *quo ad vitam* se poate recurge totuşi la: aminoglicoside (gentamicină etc.) ori alte antibiotice indicate de antibiograma germenilor respectivi (indicaţii vitale).

Dozajul (orientativ) la sugar şi copii (faţă de doza adultului):

3 luni	= 1/6
6—12 luni	= 1/5
1—3 ani	= 1/4
3—5 ani	= 1/3
6—9 ani	= 1/2

4.6.4. ANTIBIOTICELE ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ

Alegerea şi administrarea antibioticelor în cazurile de infecţii în insuficienţa renală trebuie să ţină seama de următorii factori:

— *Calea de eliminare principală* a antibioticului respectiv este — pentru majoritatea antibioticelor — *cea renală.* Există însă cîteva antibiotice care se elimină principal prin bilă şi scaun: *eritromicina* şi celelalte macrolide, *lincomicina, clindamicina* şi *rifampicina.*

— *Prezenţa de nefrotoxicitate din partea antibioticului respectiv*, ceea ce impune interdicţia folosirii unor antibiotice în insuficienţa renală şi cu atît mai mult, asocierea a două antibiotice nefrotoxice (gentamicina + cefalosporine).

— *Gradul de insuficienţă renală* al bolnavului respectiv.

Ţinînd seama că, majoritatea antibioticelor se elimină pe cale renală (sub formă activă sau inactivă, de metaboliţi, mai mult ori mai puţin toxici) rezultă că în prezenţa unei insuficienţe renale (scleroză renală, glomerulo-nefrită), anurie prin şoc sau oligurie prin insuficienţă cardiacă, eliminarea antibioticelor ori a produselor respective va fi încetinită, redusă ori absentă. În acest mod se realizează, prin acumulare, *o concentraţie toxică* a antibioticului respectiv, ceea ce creşte enorm potenţialul efectelor secundare: *neurotoxice* (penicilină, nitrofurani, polimixină); *ototoxice* (aminoglicoside), hepatotoxice (tetraciclină, sulfamide), hemotoxice (cloramfenicol, sulfamide).

Astfel antibioterapia în insuficienţa renală pune probleme dificile, care necesită anumite evaluări şi controluri de laborator.

Trebuie astfel precizată *durata de înjumătăţire* a antibioticului respectiv, care se poate prelungi mult, în funcţie de gradul insuficienţei renale.

În acest scop se recurge la *testul de epurare a creatininei serice*, pentru a se aprecia timpul de înjumătăţire şi, în funcţie de aceasta, dozajul antibioticului în continuare.

În mod orientativ putem folosi tabela lui Reubi (tabelul 4.V), o evaluare a atingerii funcției renale, după cantitatea creatininei serice:

Tabelul 4.V

Evaluarea atingerii renale în funcție de creatinina serică (după Reubi)

Creatinina serică (mg%)	Funcția renală (% din valoarea normală)
Mai mică decît 1,3	Peste 50%
1,3—2,5	Între 25—50%
2,5—10	Între 10—25%
Peste 10	Mai mică decît 10%

Pentru date mai precise există nomograme care calculează timpul de înjumătățire și intervalul de administrare a antibioticelor, în funcție de gradul insuficienței renale (apreciată prin testul creatininei).

Ca o conduită generală, în caz de insuficiență renală vom alege dintre antibioticele active față de germenul respectiv pe acelea care nu sînt nefrotoxice, se elimină rapid pe cale renală și nu se acumulează ușor, sau pe acelea care se elimină pe alte căi (biliară, digestivă). În consecință vom recurge, preferențial, la : peniciline, cefalosporine (cu excepția cefaloridinei), eritromicină, lincomicină, clindamicină, rifampicină, tetraciclină (doxiciclică, minociclină).

Cînd devine indispensabil, în funcție de sensibilitatea germenului să recurgem la alte antibiotice, vom adapta dozele și intervalul dintre acestea în funcție de gradul insuficienței renale. În acest mod ne vom comporta față de: aminoglicoside (gentamicină, kanamicină etc.), colimicină, tetraciclină, cloramfenicol, cotrimoxazol.

Chimioterapice ca: nitrofurani, acid nalidixic, sulfamide și antibiotice ca: polimixina, cefaloridina, novobiocina, cicloserina nu sînt de recomandat.

O regulă terapeutică practică, propusă de Kunin, este de a se începe cu o doză inițială normală și a continua, după un interval corespunzînd la timpul de înjumătățire, cu o doză de întreținere crespunzătoare unei jumătăți din doza inițială.

4.6.5. CRITERII DE APRECIERE A TRATAMENTULUI ANTIMICROBIAN

Un tratament antimicrobian bine condus necesită, în primul rînd, respectarea unor principii ori reguli de bază (expuse la subcapitolul III) care să stabilească:

— Un diagnostic corect al infecției respective.

— Necesitatea tratamentului antimicrobian (indispensabil, necesar, discutabil sau inutil).

— Alegerea antibioticului cel mai indicat (sau al asociației de antibiotice).

— Planul terapeutic integral (doze, durată, alte măsuri și mijloace terapeutice).

Planul terapeutic nu rămîne, bineînțeles, imuabil, ci este dinamic, adaptîndu-se situațiilor noi oferite de evoluția bolii, eficacitatea tratamentului, toleranța și reacțiile adverse ale antibioticului. Acest plan nu trebuie nici

Scanned with OKEN Scanner

schimbat prea des şi insuficient motivat, ceea ce ar putea duce la un „haos" terapeutic.

În conducerea tratamentului antimicrobian ne vom călăuzi după anumite *criterii de evaluare* a eficacităţii tratamentului aplicat.

Criterii clinice. Examenul clinic general zilnic — evident indispensabil — permite o evaluare a eficienţei tratamentului după: febră, starea generală (toxemie) şi funcţiunea diverselor organe. Criteriul febrei trebuie evaluat corect: *antibioticul nu este un antitermic* pentru a aştepta să scadă febra în 24 ore! Sînt necesare cîteva zile (3—4) pentru a ne orienta, după evoluţia temperaturii, iar în unele boli infecţioase ca: septicemii, endocardite, meningite, se pot scurge multe zile pînă la normalizarea temperaturii cu cel mai bun tratament antimicrobian. Examenul clinic trebuie să includă obligator şi observaţia atentă a eventualelor reacţii adverse din partea antibioticoterapiei.

Date furnizate de examene curente de laborator şi alte examene paraclinice: leucograma, VSH, examenul urinei, ureea, proteina C reactivă, electroforeza, examenul radiologic etc., au o valoare orientativă.

Datele furnizate de laboratorul bacteriologic sînt cele mai importante, constînd din:

— Urmărirea prezenţei germenului în continuare şi după încheierea tratamentului: hemoculturi, uroculturi, coproculturi de control.

— Cercetarea sensibilităţii la germenul în cauză prin efectuarea antibiogramei şi interpretarea justă a acesteia.

— Controlul apariţiei (eventuale) a rezistenţei microbiene.

— Pentru conducerea corectă a tratamentului antimicrobian prelungit (în endocardite, septicemii etc.) este indispensabil ca laboratorul să coopereze cu clinicianul tot timpul, furnizînd şi alte date: *concentraţia minimă inhibitorie* (CMI) a germenului respectiv şi *nivelurile sanguine obţinute la bolnav*. Un test important este determinarea *puterii bactericide a serului bolnavului tratat*, prin care se măsoară capacitatea diluţiilor seriale ale serului examinat de a steriliza un inocul cu propriul său germene infectant. Un titru de cel puţin 1/8 este indicator al eficienţei tratamentului antimicrobian instituit. (Testul bactericid al serului bolnavului).

În aprecierea tratamentului, ca durată şi intensitate, se va ţine seama, în afară de datele cu caracter individual, şi de *experienţa anterioară a unor tratamente optime şi verificate pe mai multe cazuri* (scheme terapeutice în endocardită, scarlatină, febră tifoidă etc.).

4.6.6. CAUZE DE INSUCCES ALE TRATAMENTULUI ANTIMICROBIAN

Aceste cauze sînt numeroase şi de o mare varietate.

Eroarea de diagnostic sau un diagnostic incomplet: tratarea unei boli febrile care nu este infecţie (neoplasm, leucoze, colagenoze) sau rezistenţa la antibiotice (boală virală) sau izolarea unui germene care nu este agentul cauzal responsabil. Neefectuarea unei culturi pe medii anaerobe poate duce la ignorarea unei etiologii în 20—30% din cazuri!

— *Plan terapeutic inadecvat:* alegerea unui antibiotic ineficient faţă de germenele în cauză, sau care, prin farmacocinetica sa, nu realizează concentraţia optimă la nivelul infecţiei; asociaţie nepotrivită de antibiotice (antago-

nice); interacţiuni cu alte medicamente; efect de pH nefavorabil; dozaj suboptimal; cale de administrare inadecvată; durata insuficientă a tratamentului.

— *Tratament instituit prea tardiv:* prezenţa de metastaze multiple nesterilizabile, degenerescenţe organice ireversibile.

— *Apariţia rezistenţei bacteriene:* rapidă (într-o treaptă) ori lentă (în mai multe trepte) favorizată de un dozaj suboptimal sau prin transmitere (rezistenţă infecţioasă).

— *Persistenţa bacteriană* prin apariţia unor tulpini din populaţia bacteriană modificate prin acţiunea antibioticelor şi neafectate în continuare de acestea: formele „L" denumite şi protoplaşti sau sferoplaşti („persisters"), care duc la perpetuarea infecţiei. Acestea sînt bacterii care şi-au pierdut peretele bacterian şi faţă de care penicilina şi cefalosporinele nu mai sînt active.

Sînt apoi germeni persistenţi în focare încapsulate şi protejate de acţiunea antibioticelor (cazul brucelozei cronice, al unor endocardite nesterilizabile).

— *Suprainfecţii bacteriene:* invadarea organismului cu un alt germene, rezistent la antibioticul utilizat şi selectat astfel, ca urmare a perturbării microflorei normale, sau prin contagiunea cu un alt germene din mediul spitalicesc. Este posibilă şi o suprainfecţie micotică.

Existenţa unei colecţii purulente (abces, metastaze osoase etc.), care necesită o intervenţie chirurgicală (cauză frecvent ignorată).

— *Insuficienţa apărării naturale din partea organismului gazdă*, de diverse cauze:

— De ordin congenital (agamaglobulinemie, leucopenie).
— Scăderea rezistenţei prin imunosupresive (corticoizi, citotoxice).
— Boli de sînge cu neutropenie şi pancitopenie.
— Bolnavi denutriţi, cu aport insuficient de factori nutritivi utili pentru apărarea organismului, ori cu tare organice importante (ciroză hepatică, secţiuni medulare).

4.6.7. TRATAMENTUL LOCAL CU ANTIBIOTICE

Cuprinde următoarele modalităţi:

a) *Administrări în cavităţi seroase:* pleurală, peritoneală şi intrarahidiană.

În aceste administrări trebuie ţinut seama de:

1. Efectuarea unei diluţii suficiente, neiritative.

2. Nedepăşirea unei anumite doze: pentru uz intrarahidian nu se trece de 15 000 U penicilină (adult), iar pentru gentamicină sau tobramicină 5 mg (10 mg!).

3. Unele antibiotice ca aminoglicosidele (neomicina, kanamicina, gentamicina) şi polimixinele *nu se aplică niciodată intraperitoneal, întrucît pot declanşa o paralizie bruscă respiratorie prin blocaj neuromuscular.*

b) *Administrări în colecţii purulente* drenate chirurgical sau în instilaţii ori lavaj continuu (osteomielită, supuraţii hepatice).

c) *Instilaţii intravezicale* în caz de cateterism prelungit (cu kanamicină, neomicină, polimixină, nitrofurani).

d) *Instilaţii oculare:* colir cu gentamicină 0,1% ori cu sulfacetamidă, etc. în conjunctivite purulente.

e) *Sub formă de aerosoli*, asociate cu mucolitice şi bronhodilatatoare, în tratamentul unor bronşite.

Scanned with OKEN Scanner

f) În *infecții localizate intestinal.*
g) *În aplicări cutanate*, în caz de plăgi infectate și arsuri.

Observații importante

— Tratamentul local are avantajul de a realiza mari concentrații locale, cu mare eficiență în anumite cazuri.

— Tratamentul local cu antibiotice nu trebuie folosit însă abuziv și, în nici un caz ca un succedaneu al asepsiei și igienei.

— Aplicarea locală de antibiotice, predispune mult la *sensibilizare.* Ținînd seama de acest pericol, *nu se va recurge la antibiotice utilizate în mod curent pe cale generală* (penicilină etc.) și nici la cele frecvent sensibilizante (sulfamide).

Cele mai adecvate antibiotice pentru uz local (topice, cutanate), în unguente, pudră, spray, instilații sînt: *bacitracina*, *neomicina*, *polimixina*, *tirotricina*, *pristinamicina.*

4.6.8. PROFILAXIA CU ANTIBIOTICE

Profilaxia cu antibiotice constituie un domeniu plin de abuzuri și de controverse în utilizarea antibioticelor în acest scop. În tabelul 4.VI se redau indicațiile de uz profilactic asupra cărora există un acord general sau parțial.

Tabelul 4.VI

Chemoprofilaxia în principalele infecții

Denumirea infecției	Antibiotice ori chimioterapice indicate în ordinea preferinței	Rezultate	Observații
Infecții cu streptococ beta hemolitic (angina, scarlatina) și boli poststreptococice (R.A.A. glomerulonefrita)	*Penicilina* G, orală, depozit Eritromicina	+++	Profilaxia poate fi de durată (luni, ani)
Infecția meningococică	Rifampicina Minociclina Sulfamide	+++ +++ +(+)	Situații epidemice deosebite. Durata 3 zile. Risc de rezistență (!)
Difterie (purtători)	Eritromicină Tetraciclină	+++ ++	Durata 7 zile
Tuse convulsivă	Ampicilină Tetraciclină	++	Uz rar. La contacți (copii mici)
Dizenterie bacteriană	Cotrimoxazol Ampicilină Furazolidon	+	*Indicații rarisime* (situații speciale). Risc de chimiorezistență
Dizenterie amebiană	Tetraciclină Metronidazol	+ —	Contact în regiuni endemice
Febra tifoidă	Ampicilină Cotrimoxazol Cloramfenicol	++	Infecții de laborator Apă ori alimente sigur contaminate
Holera	Tetraciclină Sulfamide depozit (ultralong)	++	Contact infectant (în mediu epidemic)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4. VI (continuare)

Denumirea infecției	Antibiotice ori chimioterapice indicate în ordinea preferinței	Rezultate	Observații
Pesta Tularemia	Cotrimoxazol (2 × 2 tablete) Tetraciclină (250 mg × 6)	++	Timp de 7—10 zile la contacți și sugari și infecții de laborator
Morva	Tetraciclină Cloramfenicol Sulfamide	++	Cazuri rare (contact profesional: laborator etc.)
Tetanos	Penicilină Tetraciclină	++	Adjuvant la profilaxia specifică
Infecția gonococică	1. Penicilină 2. Spectinomicină (2 g în 24 ore)	+++	2. Avantaj = nu maschează un sifilis concomitent
Lues	Penicilina G	+++	Contact suspect = tratament. La cei alergici la penicilină: Tetraciclină (2 g/zi)
Rickettsioze	Tetraciclină Minociclină	+++	3 zile
Ornitoză și alte infecții cu Chlamidii	Tetraciclină	++	3—5 zile
Tuberculoză	Izoniazidă	+++	1. Contacți cu IDR + la tuberculină 2. Contacți de familie
Malarie	a) Cloroquină b) Pirimetamină c) Fansidar (sulfadoxină + pirimetamină)	+++	a) și b) = 2 ori pe săptămînă cîte o tabletă. c) 2 tablete la 2 săptămîni

Indicații general acceptate. Există astfel indicații indiscutabile: profilaxia cu penicilină a reumatismului poliarticular acut, profilaxia cu antimalarice de sinteză în malarie; profilaxia septicemiilor în cursul tratării unor focare dentare septice la persoanele cu leziuni endocardice reumatismale.

— Este admisibilă profilaxia în caz de contact cu o boală infecțioasă a unui organism receptiv, cu rezistență scăzută: sugar și copii contacți cu tuse convulsivă, scarlatină etc.

— Există situații cînd profilaxia cu antibiotice este indicată de *necesitate*, într-o zonă cu mare endemicitate sau într-o epidemie apărută în situații de igienă deficitară: profilaxia cu antibiotice (sulfamide sau minociclină) a infecției meningococice, profilaxia holerei cu tetraciclină sau sulfamidă depozit.

— Chimioprofilaxia tuberculozei cu INH are indicații concrete (vezi capitolul respectiv).

În chirurgie (unde există multe abuzuri în uzul profilactic al antibioticelor), profilaxia cu antibiotice este admisibilă în:

Scanned with OKEN Scanner

— Plăgi infectate (inclusiv profilaxia tetanosului cu penicilină, ca adjuvant al profilaxiei specifice).

— Fracturi deschise, craniene, ori plăgi comunicante cu cavităţi deschise; proteze la persoane cu rezistenţă scăzută.

— În arsuri grave.

— La pacienţii cu cateterism prelungit (instilaţii vezicale cu neomicină etc.).

— La gravide în caz de ruptură prematură a membranelor.

— Profilaxia cu metronidazol în intervenţii pe uter septic.

— Chemoprofilaxia de durată a infecţiilor urinare recidivante.

— În chirurgia transplantelor.

— Preoperator în chirurgia intestinului gros.

Indicaţii discutabile:

— Aplicări locale pe plăgi recente.

— În intervenţia cezariană.

— În dializa peritoneală.

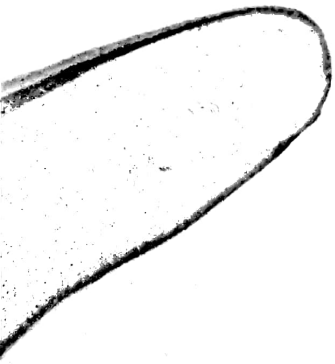
— În coma hepatică pentru „sterilizarea" intestinului.

Erori şi abuzuri în profilaxia cu antibiotice. Recurgerea la antibiotice în detrimentul asepsiei, antisepsiei şi al igienei în chirurgie.

— „Acoperirea cu antibiotice" în orice operaţie.

— Administrarea „profilactică" în viroze (gripă, rujeolă etc.).

— Administrarea profilactică la persoane ce primesc imunodepresive sau sînt lipsite de apărare prin unele boli de sînge. În aceste cazuri, conduita corectă este izolarea strictă în camere sterile.



Scanned with OKEN Scanner

5. CORTICOTERAPIA

Prof. dr. doc. V. CIOBANU, dr. I. URSEANU

Scanned with OKEN Scanner

În clinică, prin corticoterapie înțelegem trei modalități terapeutice: utilizarea glucocorticoizilor naturali, stimularea secreției endogene de glucocorticoizi naturali (cortico-trofinterapia) și — îndeosebi — aportul exogen de corticosteroizi de sinteză.

5.1. GLUCOCORTICOIZII NATURALI

Zona fasciculată a glandei suprarenale asigură sinteza și secreția glucocorticoizilor, pornind de la colesterolul endogen. Se folosește termenul de corticosteroizi (corticoizi) pentru glucocorticoizii naturali sau sintetici, utilizînd separat denumirile de mineralcorticoizi (pentru hormonii secretați de zona glomerulară) și sexoizi suprarenali (pentru cei secretați de zona reticulată). Dintre glucocorticoizi, hormonul cel mai activ este *hidrocortizonul* (cortizolul) care se transformă liber în cortizon (și invers). Sinteza acestuia pornește de la colesterol și străbate etapele: pregnenolon, 17-hidroxipregnenolon, progesteron și 17-hidroxidesoxicorticosteron.

Cortizolemia fiziologică este de 12,5—19,5 μg/100 ml pentru bărbat sau 11—16,5 μg/100 ml pentru femeie, ritmul secreției circadiene fiind foarte crescut în primele ore ale dimineții (06,00—10,00) și foarte scăzut în cursul nopții (21,00—01,00). În 24 de ore omul normal secretă 20—30 mg cortizol. Transportul sanguin al cortizolului se face în cea mai mare parte (95%) legat de o α_2 globulină, transcortina („corticosteroid binding globulin" CGB) sau de albumine (după suprasaturarea globulinei amintite).

Dinamica transcortinei (crește în sarcină, scade în ciroză sau sindrom nefrotic), determină variații fiziopatologice în concentrația corticoizilor plasmatici.

Corticosteroizii sub formă legată sînt foarte puțin activi. Cortizolul liber (aproximativ 1 μg/100 ml) difuzează ușor în toate țesuturile, cu excepția barierei hemato-encefalice. Metabolizarea cortizolului se face rapid (timp de injumătățire: 1,5—2 ore) prin hidrogenare, iar eliminarea sa se realizează, după glicuronoconjugare, predominent prin urină.

Hipertiroidia şi barbituricele cu lanţuri scurte accelerează ritmul degradării cortizolului. Durata de viaţă a hormonilor se prelungeşte în insuficienţa hepatică şi insuficienţa tiroidiană.

Corticotropina (A.C.T.H.) este secretată de către hipofiza anterioară (celule bazofile). Structura sa este polipeptidică (39 aminoacizi) liniară. Primii 24 aminoacizi conferă puterea stimulatoare pentru suprarenală (îndeosebi zona fasciculată şi reticulată), restul fiind lanţuri determinate de specie.

Sinteza şi secreţia hipofizară a corticotropinei se face sub influenţa stimulatoare a unui polipeptid secretat de nucleii hipotalamici: „corticotrophin releasing factor" — C.R.F.

Omul normal secretă în 24 ore (după un ritm circadian superpozabil cu al cortizolului) 10 nanograme ACTH, nivelul sanguin fiind foarte scăzut, iar inactivarea hormonului se realizează în 10—15 minute.

Aminoacizii din poziţiile 4—10 sînt similari cu lanţurile 4—10 din α-melanostimulină şi 11—17 din β-melanostimulină, explicînd efectul melanostimulator al terapiei cu ACTH sau corticotropină sintetică.

Pentru clinica umană, efectele terapeutice ale ACTH-ului sînt în mod practic consecinţa creşterii secreţiei endogene de cortizol. Se descriu şi unele efecte proprii, de mică intensitate: hipoglicemia, efect anabolizant proteic, bronhodilatare, mobilizarea lipidelor din depozite.

Reglarea secreţiei de cortizol se face prin intervenţia unor mecanisme de tip cibernetic care intervin în accentuarea sau inhibiţia sintezei eliminării sale.

Principalul mecanism reglator este cel de tip „feedback" în care informaţia biologică este reprezentată de nivelul cortizolemiei, receptorul este situat în nucleii hipotalamici, iar efectul este cantitatea variabilă de neurosecreţie a CRF care stimulează în consecinţă secreţia de ACTH cortizol.

Stress-ul de natură diferită (fizic, chimic, infecţios, psihic etc.) stimulează rapid secreţia de corticosteroizi pornind de la activarea substanţei reticulate de către scoarţă, cu adresă hipotalamică, declanşîndu-se în maximum 30′ secreţia crescută de cortizol pe linia CRF-ACTH.

Secreţia de cortizol urmează un ritm circadian dictat de ACTH, a cărui origine este puţin lămurită (intervin prostaglandinele cerebrale, mediatorii intraencefalici ş.a.).

5.1.1. MECANISMUL DE ACŢIUNE AL GLUCOCORTICOIZILOR

Spre deosebire de majoritatea hormonilor (printre care şi ACTH), care acţionează la nivel celular prin intermediul sistemului adenilat-ciclază-AMP ciclic cu sediu membranal — citoplasmatic, steroizii (sexuali, mineralcorticoizi şi glucocorticoizi) acţionează la nivel nuclear celular. După traversarea membranei celulare (mecanism pasiv: difuziune), cortizolul este cuplat rapid de către un receptor citoplasmatic proteic (cu mare specificitate şi afinitate); ia naştere astfel un complex activ; steroid-receptor care se fixează pe un acceptor nuclear localizat în cromatină.

Complexul steroid-receptor-acceptor stimulează formarea de ARN-mesager care, după transcripţia ADN-ului nuclear genetic determină creşterea sintezei şi secreţiei de enzime direct responsabile de exprimarea biologică specifică a celulei asupra căreia s-a desfăşurat activitatea hormonului. Celula ţintă suferă astfel modificări enzimatice (îndeosebi sinteze), accelerarea sin-

Scanned with OKEN Scanner

tezei de proteine (ficat), ameliorarea structurilor membranale (celulare şi lizozomale).

În cadrul echilibrului hormonal, cortizolul amplifică efectele hemodinamice ale catecolaminelor, uşurează mobilizarea glucozei din glicogenul hepatic sub acţiunea glucagonului şi adrenalinei, inhibă acţiunea insulinei la nivelul membranelor celulare. La rîndul său acţiunea cortizolului se desfăşoară optim în prezenţa tiroxinei.

5.1.2. EFECTELE BIOCLINICE ALE GLUCOCORTICOIZILOR NATURALI

În concentraţii fiziologice, în cadrul echilibrului hormonal, glucocorticoizii determină efecte biologice amplu studiate, care se evidenţiază mai bine cu ocazia utilizării terapeutice a acestora. Cunoaşterea lor uşurează înţelegerea efectelor clinice terapeutice şi a reacţiilor adverse ale corticoizilor sintetici.

Metabolismul hidroelectrolitic este influenţat în principal, în direcţia reţenţiei tubulare de sodiu, cu pierdere compensatoare de potasiu urinar. Efectul clinic diuretic al dozelor medii de corticoizi se explică prin creşterea fluxului plasmatic glomerular (filtratul) şi acţiunea de antagonizare a A.D.H. (îndeosebi în stările de hiperaldosteronism secundar).

Glucocorticoizii favorizează de asemenea calciuria.

Metabolismul proteic este virat de glucocorticoizi către catabolism, atît prin favorizarea hidrolizării proteinelor în aminoacizi, cît şi prin împiedicarea sintezei de proteine din aceştia. În ficat, la doze medii — mici, corticoizii uşurează încorporarea intracelulară a amino-acizilor. De asemenea, ei determină mobilizarea acidului uric din depozitele tisulare.

Metabolismul glucidic suferă modificări sub acţiunea glucocorticoizilor. Cel mai important efect este neoglucogeneza pornită de la proteina prin stimularea enzimelor acestui ciclu. Alături de acest efect, glicogenoliza hepatică cu mobilizarea glucozei, inhibarea hexokinazei şi efectul antiinsulinic membranal contribuie, la subiecţi predispuşi genetic, la declanşarea diabetului cortizonic.

Metabolismul lipidic se modifică în sensul mobilizării acizilor graşi din depozite în circulaţia sanguină. Sub acţiunea glucocorticoizilor se produce distribuirea specifică a depozitelor adipoase subcutanate (faţă, trunchi, ceafă).

Efectul antiinflamator al glucocorticoizilor reprezintă principala raţiune în utilizarea terapeutică a acestora şi se datorează următoarelor mecanisme: stabilizarea membranelor lizozomale şi celulare, inhibarea sistemului kininic, reducerea sintezei de prostaglandine, reducerea metabolismului energetic al celulelor implicate în focarul inflamator prin inhibarea glicolizei aerobe, încetinirea migrării macrofagelor (prin blocarea ansamblului microtubilor citoplasmatici), inhibarea hialuronidazei, efect antifibroblastic (reducerea metabolismului şi posibilităţilor fibrilogenetice), acţiunea antiproliferativă limfoplasmocitară.

Efectul antialergic al corticoizilor se explică, pe de o parte, prin reducerea secreţiei de histamină, eozinopenie şi împiedicarea secreţiei unor anticorpi, iar pe de altă parte, prin acţiunea antiinflamatorie a acestora.

Efectul de protecţie în „stress" trebuie cunoscut, deoarece, sub corticoterapie, stressul chirurgical, infecţios, alergic, toxic sau fizic, trebuie să conducă la mărirea dozelor de corticoizi şi nu la scăderea acestora, datorită deficitului corticosuprarenal indus de terapia cortizonică.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările sanguine după administrarea terapeutică a glucocorticoizilor în doze medii constau din: leucocitoză ușoară cu neutrofilie, limfocitopenie, eozinopenie (pe acest efect se bazează testul Thorn de apreciere a funcției corticalei suprarenalelor), bazofilopenie, poliglobulie ușoară, creșterea numărului trombocitelor. Alături de hiperplachetoză, modificările capilare endoteliale, hipercalcemia și activarea unor procoagulanți determină o coagulabilitate crescută a sîngelui, care trebuie avute în vedere în anumite circumstanțe clinice.

Modificările răspunsului imun sînt în raport direct cu doza terapeutică. La aport exogen mediu de corticoizi, alături de limfopenie, reducerea proliferării imunoblastice și a sintezei și secreției de anticorpi plasmocitari determină un modest efect imunodepresor care devine dăunător în cazul preexistenței unor infecții cronice.

Limfocitoliza întîlnită experimental la șoarece se produce la om numai după doze mari, rareori utilizate în clinică.

Modificările sistemului nervos apar frecvent și se caracterizează printr-o stare de euforie, insomnii, senzație nedefinită de bine și de excitație psihică.

Modificările cardio-vasculare cuprind: menținerea presiunii arteriale și creșterea acesteia prin retenție hidrosalină, potențarea acțiunii catecolaminelor și creșterea eliberării de angiotensinogen hepatic, ameliorarea conducerii atrioventriculare, acțiunea inotrop pozitivă (indirect).

Efectul miotrop al glucocorticoizilor, pe lîngă menținerea tonusului musculaturii striate (concentrații fiziologice) se traduce printr-o ușoară relaxare a musculaturii netede (bronșice).

Modificările secreției gastrice apar la orice doză de corticosteroizi. Ele se caracterizează prin scăderea cantității și modificarea calității mucusului protector alături de creșterea secreției clorhidropeptice, generînd astfel condiții ulcerogene.

Efectul antipiretic este notabil și are mecanism central.

Efectul antalgic este periferic, bazat îndeosebi pe reducerea secreției de mediatori kininici.

Efectul antitoxic nespecific se datorează acțiunilor complexe pe mebranele celulare, antialergice, diuretice, metabolice.

5.2. CORTICOSTEROIZII DE SINTEZĂ

Urmărind reducerea efectelor mineral-corticoide, creșterea puterii antiinflamatoare, eliminarea reacțiilor adverse și ameliorarea toleranței digestive a corticoizilor, cercetătorii farmacologi au descoperit că modificări mici în formula nucleului steroid determină schimbări farmacodinamice importante.

Astfel, puterea antiinflamatorie crește prin dublarea legăturii $C_1—C_2$ (Δ), halogenarea cu fluor a carbonului C_6 sau C_9, metilarea carbonului C_{16} sau C_6, hidroxilarea C_{17} sau C_{16} α.

Dintre aceste modificări, legătura Δ ($C_1—C_2$), metilarea la C_6 sau C_{16} reduc substanțial activitatea mineralcorticoidă a produsului.

Esterificarea de tip diacetonid la $C_{16}—C_{17}$ sau esterificările la C_{21} cresc hidrosolubilitatea corticoidului, permițînd administrarea parenterală (hemi-

Scanned with OKEN Scanner

succinatul, tetrahidroftalatul). Esterificarea de tip acetat, pivalat, acetonid sau ciclopentilpropionat determină resorbția lentă a produsului de la locul administrării parenterale.

Principalii corticoizi sintetici utilizați în practica clinică (tabelul 5.I) sînt: prednisonul și prednisolonul, metilprednisolonul, triamcinolonul, dexametazona, betametazona, parametazona, 16—metilen—prednisolonul, fluocinolonul și fluometazona (ultimii doi cu acțiune exclusiv topică locală).

Tabelul 5.I

Principalii corticosteroizi de sinteză:
Corelații chimio-farmacodinamice (după C. Zeană)

Produsul	Activitate glucocorticoidică (cortizon = 1)	Activitate mineral corticoidică (cortizon=1)	Echivalența dozei în activitatea antiinflamatorie	Caracteristici chimice				
				C_{1-2}	C_6	C_9	C_{11}	C_{16}
Hidrocortizon	1,25	1,25	25 mg	- H	-H	-H	-OH	-H
Prednison	4	0,0005	5 mg	Δ	-H	-H	=O	-H
Prednisolon	4	0,0005	5 mg	Δ	-H	-H	-OH	-H
Metilprednisolon	5	0	4 mg	Δ	$-CH_3$	-H	-OH	-H
Triamcinolon	5	0	4 mg	Δ	-H	-F	-OH	-OH
Dexametazona	20	0	1 mg	Δ	-H	-F	-OH	$-CH_3$
Betametazona	20	0	0,75 mg	Δ	-H	-F	-OH	$-CH_3\beta$
Parametazona	15	0	2 mg	Δ	-F	-H	-OH	$-CH_3$
16-metilprednisolon	4	0,0005	6 mg	Δ	-H	-H	-OH	$-CH_3$
Fluocinolon	—	—	—	Δ	-F	-F	-OH	-OH
Fluometazona	—	—	—	Δ	-F	-F	-OH	$-CH_3$

Prednisonul (Δ-cortizonul) rămîne în continuare corticoidul sintetic de referință, cu maniabilitate clinică satisfăcătoare. Ca produs farmaceutic se găsește sub formă de tablete de 1 și 5 mg (Prednison, Cortancyl).

Prednisolonul (Δ-hidrocortizonul) este mai bine tolerat la același nivel al activității antiinflamatoare. Acetatul și butilacetatul de prednisolon se administrează im. Hemisuccinatul și fosfatul sodic cresc solubilitatea, permițînd administrarea rapidă intravenoasă.

Este comercializat ca *Supercortizol* în comprimate de 5 mg și fiole de 25 mg (acetat de prednisolon), *Soludacortin hemisuccinat de prednisolon* fiole de 250 mg.

Metilprednisolonul exercită un efect antiinflamator moderat crescut față de prednisolon, și are o acțiune foarte redusă de retenție hidrosalină.

Este comercializat ca *Medrol* în capsule de 2 și 4 mg, iar forma acetată, ca *Depôt-Medrol.*

Triamcinolonul este la fel de activ ca și metilprednisolonul dar prezintă avantajele unei deprimări mai reduse a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal și unei retenții hidrosaline neglijabile. Produce în schimb mai frecvent miopatie cortizonică.

Scanned with OKEN Scanner

Forma acetonid prezintă solubilitate crescută, efect retard şi efect topic local. Forma diacetat poate fi utilizată parenteral.

Este comercializat sub formă de *Kenacort* în comprimate de 2 şi 4 mg, *Kenalog* unguente, creme şi *Volon A* fiole de 1 şi 5 ml cu 40 mg/ml.

Dexametazonul este un foarte puternic antiinflamator cu toleranţă digestivă satisfăcătoare, dar cu o putere deosebit de mare de inhibiţie antehipofizară, ca şi de producere rapidă a osteoporozei. Este practic insolubil în apă. Este prezentată sub formă de *Superprednol* în comprimate de 0,5 mg şi *Decadron* în comprimate de 0,75 mg.

Betametasonul are o activitate antiinflamatorie asemănătoare cu dexametazona: *Celestone* comprimate de 0,6 mg, sau *Valisone.*

Parametazonul înlătură retenţia de sodiu (pe care se pare că-l elimină chiar în exces) şi stimulează apetitul: Haldrone (comprimate de 1 mg) sau Metilar, comprimate de 2 mg.

16-metil-prednisolonul se prezintă ca produs farmaceutic sub denumirea comercială de *Prednyliden* în comprimate de 6 mg.

Fluocinolonul derivă de la triamcinolonul acetonid la care se adaugă un atom de fluor în poziţia $C_6\alpha$. Aplicarea topică a unei soluţii 0,025% determină un efect antiinflamator local mai bun decît soluţia de hidrocortizon 1%.

Se comercializează ca *Synalar* în creme 0,01 şi 0,25%.

Fluometazonul (Locacorten) are un efect topic local excelent în forma pivalat.

5.2.1. CORTICOIZII DE SINTEZĂ CU ACŢIUNE RETARD

Urmărindu-se obţinerea unor compuşi cu resorbţie lentă, s-a ajuns la sintetizarea unor esteri cu solubilitate prelungită care prezintă certe avantaje clinico-terapeutice. În acest fel se simplifică corticoterapia de întreţinere prin administrarea unei doze de 40—60 mg im., la 16—21 zile (Kenalog), gest care înlocuieşte ingestia zilnică de tablete.

Deşi inhibiţia axului hipofizo-cortico-suprarenal este mai prelungită, administrarea parenterală a corticosteroizilor cu acţiune retard prezintă avantajele simplificării condiţiei corticodependenţei, posibilităţii de folosire la pacienţii cu toleranţă digestivă precară, realizării unor concentraţii tisulare locale satisfăcătoare.

Administrarea necesită măsuri de riguroasă asepsie şi antisepsie.

Principalii corticosteroizi cu acţiune lentă care s-au utilizat şi se folosesc şi azi în clinica bolilor interne sînt: metilprednisolonul acetat (Depôt-medrol), triamcinolonul acetonid (Kenalog, Volon) şi 6-metil-prednisolonul ciclopentil-propionat (Urbason-Depôt).

Caracteristicile lor sînt redate în tabelul 5.II.

Tabelul 5.II

Principalii corticosteroizi cu acţiune retard (după C. Zeană)

Denumirea substanţei	Nume comercial	Concentraţie	Durata medie de acţiune
Metilprednisolon acetat	Depôt-medrol	40 mg/ml	7—10 zile
Triamcinolon acetonid	Kenalog, Volon	10 şi 40 mg/ml	30—40 zile
6 metil prednisolon ciclopentil-propionat	Urbason-Depôt	60 mg/autofiolă	40—50 zile

5.2.2. TETRACOSACTIDUL

În foarte multe ţări s-a renunţat la folosirea produselor naturale de ACTH în primul rînd datorită riscului aiergiilor grave (şoc anafilactic) pe care acesta le poate produce. Folosit mai puţin astăzi, ACTH-ul natural se poate utiliza în două forme: ACTH (flacoane cu 40 u.i. pulbere liofilizată) şi ACTH retard (Corticotrophin-zinc, flacoane de 50 u.i. pulbere liofilizată însoţită de solvent I — clorură de zinc şi solvent II — fosfat disodic).

ACTH-ul se utilizează în administrări i.m. sau perfuzii i.v. în doze medii zilnice de 20—100 u.i. ACTH-ul retard prezintă avantajul administrării discontinue (20 u. la 7 zile).

Tetracosactidul este un lanţ linear care cuprinde primii 24 aminoacizi din formula ACTH-ului natural (partea biologică activă, comună tuturor speciilor).

Se înlătură astfel partea imunologic activă (C. terminal) şi partea care semnează specificitatea de specie animală, fapt care îl face mai puţin alergenic.

Adsorbirea pe clorura de zinc îi conferă efectul depôt necesar pentru a se spaţia administrarea la 24—48 ore pentru începutul terapiei, sau la 7—10 zile în curele de întreţinere.

După administrarea i.m. de 1 mg Cortrosyn-Depôt nivelul cortisolemiei creşte din prima oră, atinge maximum la 6—8 ore (35—40 u/100 ml) şi se menţine ridicat (15 u/100 ml) 24 ore.

Urmărirea eliminărilor zilnice de cortizol după Cortrosyn-Depôt a permis să se constate că 1 mg din substanţă stimulează eficace glanda suprarenală pentru 48 ore.

Pe lîngă efectul de stimulare cortico-suprarenală, tetracosactidul, ca şi ACTH-ul, prezintă şi efecte lipolitice uşoare (cresc grăsimile libere în plasmă, mai puţin la tetracosactid) şi melanostimulatoare (mai puţin la ACTH).

Avantajele utilizării tetracosactidului sînt:

— nu produce atrofie corticosuprarenală;

— nu reduce capacitatea de răspuns a organismului la „stress“ chirurgical, toxic, infecţios;

— nu determină sindrom de sevraj;

— nu determină „rebound“ clinic evident, la întreruperea sa bruscă;

— determină mai puţin: osteoporoză, miopatii, atrofie cutanată;

— nu produce întîrzieri evidente în vindecarea plăgilor;

— nu frînează creşterea la copii;

— nu determină atît de frecvente şi severe tulburări gastrointestinale;

— mobilizează parţial sexoizii suprarenali.

Există şi dezavantaje nespecifice (retenţia hidrosalină, hipopotasemia) şi oarecum specifice (determină mai mult acnee, hirsutism, tulburări menstruale, hiperpigmentare).

Alergia la tetracosactid este excepţional de rară.

Formele comercializate de tetracosactid sînt Cortrosyn-Depôt flacoane de 2 ml soluţie 1 mg/ml şi Synacthen-Depôt flacoane de 1 şi 5 ml cu 1 mg/ml.

5.2.3. EFECTELE TERAPEUTICE ALE CORTICOSTEROIZILOR DE SINTEZĂ

În clinica umană, neobişnuit de larga utilizare a corticosteroizilor sintetici se datorează îndeosebi efectelor: antiinflamator, imunodepresor, antitoxic, antialergic, de potenţare a catecolaminelor endogene şi exogene, anti-

fibroblastic, antiproliferativ în bolile de sistem (îndeosebi limfocitare), de substituţie în insuficienţa suprarenală, de combatere a hipercalcemiei maligne.

Efectul antiinflamator constituie principala raţiune a utilizării corticosteroizilor de sinteză. Spre deosebire de glucocorticoizii naturali, corticoizii sintetici sînt mai puternic antiexsudativi, acţionează mai energic pe stabilizarea membranelor conjunctive, lizozomale şi ale structurilor tubulare intracitoplasmatice. Prin inhibarea funcţiilor sistemului microtubular citoplasmatic al polimorfonuclearelor, glucocorticoizii de sinteză determină o reducere a funcţiilor motorii şi de fagocitare a macrofagelor, care au adezivitatea scăzută şi capacitatea bactericidă parţial compromisă.

Mecanismul antiinflamator al corticoizilor sintetici este deosebit de eficient în faza acută a inflamaţiei, datorită acţiunii antimacrofagice, inhibiţiei puternice a sistemului kininic şi reducerii sintezei de prostaglandine prin inhibarea prostaglandinsintetazei (mai intens la corticoizii halogenaţi). În faza de „reparaţie" a inflamaţiei cronice, faza celulară, spre deosebire de glucocorticoizii naturali, produşii sintetici au o deosebită putere antifibroblastică, antiproliferativă, limfoplasmocitară, fiind consideraţi, în dozele mari utilizate în colagenoze, imunodepresori moderaţi.

Efectul imunodepresor apare la doze mari (peste 1,5 mg/kg corp/zi pentru Prednison) şi se datorează interferării tuturor verigilor răspunsului imun. La acţiunea antimacrofagică se adaugă: reducerea sintezei plasmocitare de anticorpi IgM şi IgA, efectul limfopenizant, acţiunea de inhibare a proliferării şi diferenţierii imunoblastului, efectul de inhibare a unora din caracterele agresive ale limfocitelor T „killer" şi în sfîrşit de reducere globală a mecanismelor imunoefectoare, întreţinute prin intermediul inflamaţiei. De aici folosirea corticoterapiei în bolile cu mecanism imun.

Cu toate acestea, efectul imunodepresor al corticoizilor sintetici este modest la dozele uzuale din clinica umană. De aceea ei se asociază cu imunodepresoarele citotoxice, datorită sinergismului farmacocinetic şi pentru reducerea reacţiilor adverse ale acestora din urmă.

Efectul antialergic al corticosteroizilor de sinteză este puternic, fiind mai bine exprimat la formele utilizabile parenteral (hemisuccinaţii). El se datorează următoarelor acţiuni: inhibarea eliberării de mediatori (histamina odată secretată nu poate fi inactivată), creşterea stocajului tisular al mediatorilor prin modificarea permeabilităţii membranale, interferare cu metabolismul prostaglandinelor, reducerea efectelor fixării anticorpilor de tip IgE, potenţarea creşterii sensibilităţii receptorilor la catecolamine, modificarea răspunsului muşchiului neted la stimulul adrenergic, printr-o „deblocare" a receptorilor β.

Efectul antitoxic este de asemenea amplificat la corticoizii sintetici faţă de cei naturali.

Efectul de potenţare a catecolaminelor endogene şi exogene se utilizează în tratamentul stărilor de şoc, corticoizii sintetici fiind utili în toate formele şocului, inclusiv cel cardiogen.

Efectul antiproliferativ este exploatat clinic în tratamentul leucozelor acute, leucozei limfatice, limfoamelor maligne, imunoblastoamelor maligne. Eficacitatea corticoizilor în sarcoidoză se datorează numai parţial puterii antiproliferative, explicaţiile privind mecanismele de acţiune în această boală fiind incerte.

Scanned with OKEN Scanner

În hipercalcemia malignă corticoizii sintetici își datorează eficacitatea în primul rînd efectului antitoxic.

Ca *terapie de substituție în insuficiența suprarenală*, corticoizii de sinteză sînt inferiori glucocorticoizilor naturali.

Din punct de vedere farmacocinetic, în clinica umană corticosteroizii sintetici se folosesc în asociere cu alte droguri, astfel încît se cunosc fenomene de sinergism, potențare și antagonizare ale acestora.

Corticoizii potențează acțiunea: aminofilinei, curarizantelor, tonicardiacelor.

Amplificarea acțiunilor convulsivantelor și tranchilizantelor majore impune prudență terapeutică.

Acidul ascorbic potențează acțiunile corticoizilor.

Prin asociere cu barbiturice, difenilhidantoină, fenotiazine, antihistaminice, sau actinomicină, efectele terapeutice ale corticoizilor sînt deprimate. La rîndul lor corticosteroizii reduc activitatea anticoagulantă a heparinei și dicumarinicelor și cea antidiabetică a hipoglicemiantelor biguanidice și a insulinei.

Formele injectabile de corticoizi sintetici administrabile i.v. sînt inactivate de soluțiile alcaline (bicarbonați, THAM), sîngele conservat și soluțiile de dextran cu G.M. 35 000.

5.2.4. REACȚIILE ADVERSE ALE CORTICOIZILOR

Datorită acțiunilor complexe antiinflamatorii și metabolice, influențării unor procese fiziologice bazale și modificărilor citologice și tisulare numeroase, tratamentul cu corticosteroizi este grevat de numeroase și — deseori severe — reacții adverse, ceea ce impune supravegherea atentă a pacienților, excluderea riguroasă a celor prezentînd contraindicații și corectarea terapeutică a unor condiții cu potențial iatrogen.

Frecvența și intensitatea efectelor secundare nedorite depind de: antecedentele personale patologice, bolile asociate, doza zilnică și durata curei, asocierile medicamentoase, disciplina terapeutică a pacientului.

Principalele reacții adverse ale corticoterapiei sînt următoarele:

Reducerea capacității de apărare antiinfecțioasă. În cursul curelor de durată medie sau prelungită, rezistența antiinfecțioasă a organismului este deprimată datorită: acțiunii antifagocitare, efectului imunodepresor pe ambele verigi ale răspunsului imun, activității antiinterferon, efectului de reducere a inflamației imunoefectoare și modificărilor calitative ale matricei conjunctive, care devine mai ușor digerabilă de către enzimele litice bacteriene.

În cursul corticoterapiei infecțiile virale, micotice, tuberculoase și stafilococice îmbracă tablouri clinice severe.

Corticoizii pot exacerba infecții cronice latente (urinare, bronhopulmonare, colecistice) sau pot activa leziuni pulmonare tuberculoase stabilizate.

De aceea se impune supravegherea atentă a pacienților fără a apela la utilizarea protectivă a antibioticelor. Dacă în cursul unei afecțiuni cu etiologie infecțioasă este necesară administrarea de corticoizi, aceasta se va face sub o supraveghere riguroasă și de obicei sub paravanul unei chimio- sau antibioterapii adecvate. În cazul apariției unor infecții acute severe în cursul corticoterapiei, scăderea dozelor de corticoizi constituie o gravă greșeală care expune pacientul riscului unui colaps infecțios irecuperabil. În aceste situa-

Scanned with OKEN Scanner

ţii dozele curente trebuie menţinute, iar în cazul „stăpînirii" germenului izolat prin antibiogramă se recomandă creşterea dozelor.

Este posibil ca asocierea imunostimulatoarelor (interferon, levamisol, imunoglobuline specifice) să fie folosită în viitor spre a se mări rezistenţa antiinfecţioasă în cursul corticoterapiilor prelungite.

Accidentele digestive. Toleranţa digestivă a corticosteroizilor, îndeosebi a celor administraţi pe cale orală, este precară. Simptome digestive (pirozis, arsuri epigastrice) apar la peste 50% din pacienţi.

Ulcerul cortizonic apare la 10% din pacienţi şi prezintă unele particularităţi care-l individualizează. Este predominant gastric, cu sediu electiv pe marea curbură (zona declivă), sîngerează uşor, penetrează frecvent în organele vecine, la bolnavii nesupravegheaţi, dar perforează rar.

În producerea ulcerului sînt incriminate: creşterea secreţiei clorhidropeptice prin efecte endocrino-vegetative, reducerea cantităţii şi modificarea calităţii mucusului protector gastric, microtromboze parietale gastrice.

Sînt mai puţin ulcerigene: corticotropinele sintetice, triamcinolonul, dexametazona, betametazona, parametazona, 16-metil-prednisolonul. Administrarea parenterală a prednisonului şi prednisolonului le scade efectul ulcerigen.

Prevenirea ulcerului se realizează prin: excluderea de la corticoterapie a pacienţilor cu antecedente ulceroase; examinarea radiologică a tuturor pacienţilor cu tulburări dispeptice hiperstenice sub corticoterapie; administrarea de antiacide (fără bicarbonat de sodiu) de tip aluminiu coloidal, silicaţi; regim alimentar de protecţie gastrică în curele prelungite.

Administrarea corticosteroizilor se va face cu deosebită atenţie la pacienţii cu diverticulite, esofagite de reflux, ulceraţii intestinale.

Există situaţii cînd corticoterapia este imperios necesară (cardita reumatismală). În aceste cazuri se va alege un corticoid mai puţin ulcerogen — triamcinolonul, potenţat de tetracosactid retard, sub o supraveghere medicală intensivă şi tratament energic antiulceros. În aceste situaţii apare interesantă utilizarea protectivă a blocantelor de histamin—H_2 receptori (cimetidina — Tagamet) sau a acetazolamidei (Ederen), pentru ultimul luîndu-se măsurile de corectare a dezechilibrului electrolitic.

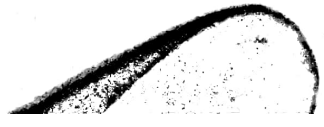
Osteoporoza cortizonică. Datorită efectului catabolizant proteic (rarefacţia tramei protidice a oaselor şi osteogeneză redusă) şi perturbării metabolismului fosfo-calcic (osteoliză, pierdere osoasă şi urinară de calciu, absorbţie intestinală scăzută a calciului) osteoporoza cortizonică apare îndeosebi în curele prelungite, la persoane vîrstnice, mai ales de sex feminin, imobilizate la pat.

Osteopatia cortizonică trece schematic prin 3 faze:

— Prima, mută simptomatic dar cu semne radiologice: transparenţă crescută a osului.
— Faza a doua este caracterizată prin durere spontană la nivelul osului atins, accentuată de presiune, percuţie, oboseală.
— Faza a treia, în care apar fracturi spontane sau provocate de mici traumatisme.

Leziunile osoase apar cu predilecţie în următoarele oase: vertebre, ramura ischio-pubiană, gîtul femurului, coastele.

Clinic, osteoporoza cortizonică se poate manifesta prin: rahialgii, deformări (vertebre biconcave, în clepsidră, cuneiforme), tasări de corpuri verte-



brale, fracturi patologice. Osteonecrozele aseptice (mecanism complex la care se adaugă ischemia) apar îndeosebi după folosirea locală, intraarticulară a corticoizilor, mai frecvent la articulaţia coxofemurală şi cu aspect insular în condilii femurali.

În curele prelungite se recomandă mobilizări active sau pasive ale extremităţilor şi ale coloanei vertebrale, mişcare, utilizarea anabolizantelor de sinteză (Decadurabolin, Decanofort 25—50 mg la 2—4 săptămîni), sau a estrogenilor în doze mici la femei după menopauză.

Miopatia cortizonică. Îmbrăcînd predominant forma atrofică, miopatia cortizonică se datorează efectului catabolizant proteic, hipokaliciţiei musculare şi imobilizării îndelungate la pat.

Miopatia apare cu frecvenţă mai mare la triamcinolon, dar regresează la schimbarea corticoidului. Se manifestă clinic prin atrofia musculaturii centurilor şi a cvadricepşilor, astenie musculară, crampe.

Pentru prevenirea şi corectarea miopatiei cortizonice sînt necesare: mobilizarea activă şi pasivă a pacientului, masaje musculare, anabolizante, regim alimentar hiperproteic, hiperpotasic, administrare de potasiu, vitamine musculotrope (complex B, Vit. E).

Modificările cutanate. În cursul corticoterapiei, consecinţă a efectelor catabolizante proteice, modificării fibrilogenezei fibroblastice şi tulburărilor vasculare cu consecinţe în microcirculaţia dermului, apar modificări cutanate caracteristice.

Se întîlnesc astfel: atrofia dermului (îndeosebi la vîrstnici), vergeturi (îndeosebi la tineri, la doze mari, cu distribuţie de tip cushingoid), echimoze, purpură, eriteme (rash faciotoracic pasager), acnee, seboree, hiperpigmentări (mai frecvente la corticotrofin-terapie), hipertrichoză.

Rupturile tendinoase apar rareori, datorită efectului catabolizant proteic şi modificării structurii fibrilare conjunctive.

Întîrzierea vindecării plăgilor a generat o reţinere din partea chirurgilor de a opera pacienţi sub corticoterapie. S-a dovedit că fenomenul este predominant, prezent la piele, cicatrizarea viscerală fiind întîrziată foarte puţin.

Sub corticoizi nu apar cicatrice cheloide.

Reducerea dozelor de corticosteroizi într-o intervenţie chirurgicală constituie o eroare cu consecinţe greu previzibile în tolerarea şocului operator.

Reacţiile adverse endocrine sînt reprezentate de: hipocorticismul, hipercorticismul exogen, corticodependenţă, întîrzierea creşterii la copil, tulburările menstruale.

Hipocorticismul. În curele medii şi prelungite cu corticoizi sintetici (îndeosebi dexametazon şi betametazon) se produce o hipotrofie (pînă la atrofie) a zonei fasciculate a glandei suprarenale cu caracter reversibil. Ea se datorează stimulării mecanismului frenator de tip „feed back" în secreţia de ACTH hipofizar, consecinţă a reducerii neurosecreţiei de CRF prin creşterea plasmatică a corticoizilor circulanţi.

Manifestările clinice ale hipocorticismului terapeutic sînt: reducerea capacităţii de apărare la stress, imposibilitatea sevrajului cortizonic, astenia fizică, corticodependenţa, reactivarea bolii la încercarea de reducere a dozelor („rebound" cortizonic).

Evidenţierea hipocorticismului în cursul corticoterapiei exogene se face prin examen clinic (hipotensiune, crize addisoniene, astenie fizică extremă, greţuri, somnolenţă, mialgii, piele uscată, descuamată) şi probe biologice

Scanned with OKEN Scanner

(hipoglicemie, hiponatriemie, eozinofilie, cortizolemie scăzută, 17- hidroxi și 17-cetosteroizi urinari scăzuți). Probele de stimulare suprarenală cu tetracosactid arată hiporeactivitate.

Prevenirea instalării hipocorticismului se face prin: reducerea duratei curelor cortizonice la minimum necesar; scăderea treptată, lentă a dozelor; administrarea corticoizilor în ritm discontinuu (doza pe două zile o singură dată, dimineața de trei ori pe săptămînă); stimularea intermitentă a suprarenalei cu doze mici de tetracosactid retard (0,5 mg la 10—14 zile, în curele prelungite).

Odată declanșat clinic, sindromul de hipocorticism necesită tratament energic deoarece există riscul colapsului și al morții subite.

Bolnavul trebuie încălzit, hidratat (ser fiziologic), susținut hemodinamic (catecolamine, amfetamine, masă circulantă), se administrează doze mari de corticoizi cu acțiune rapidă (200 mg hemisuccinat de hidrocortizon la 8 ore), mineralcorticoizi (desoxicorticosteron), glucoză.

Raționalizarea corticoterapiei prin cunoașterea acestui efect, folosirea din ce în ce mai frecventă a tetracosactidului terapeutic (care exclude riscul hipocorticismului, lăsînd în loc un grad moderat de inhibare hipofizară, mult mai ușor reversibilă) și efectuarea atent controlată a sevrajelor cortizonice a redus mult riscul insuficienței suprarenale iatrogene. Semnalăm însă existența unor cazuri în care nu se raționalizează adaptarea la stress (de obicei chirurgical sau toxico-infecțios) a dozelor de corticoizi, prin creșterea acestora, la corticodependenți (reumatici, astmatici, bolnavi cu colagenoze sau rectocolită ulcero-hemoragică).

Întîrzierea creșterii la copil, apare în cursul curelor prelungite la copiii cu astm infantil sau poliartrită reumatoidă infantilă. Ea se datorează acțiunii catabolizante distrofice a corticoizilor asupra cartilajelor de creștere, antagonizării acțiunii somatotropului la acest nivel, reducerii secreției de somatotrop și efectului catabolizant proteic general.

Terapia cu tetracosactid nu este grevată de acest risc. Pentru reducerea acestui efect secundar, la cazurile previzibile (copiii corticodependenți) se vor lua măsuri de administrare discontinuă a corticosteroizilor, se vor asocia intermitent ACTH (sau tetracosactid) și anabolizante sintetice.

Hipercorticismul exogen. Modificările de tip cushingoid apar îndeosebi la hidrocortizon, fiind mai puțin exprimate la corticosteroizii de sinteză. În curele prelungite se pot remarca, cu reversibilitate la întrerupere: facies cushingoid, distribuție tronculară a depozitelor cutanate grăsoase, vergeturi, hipertrichoză.

Tulburările menstruale apar la majoritatea pacientelor. Unele paciente prezintă o supărătoare îngroșare a vocii și hirsutism.

Creșterea ponderală, edemele, hipertensiunea arterială, agravarea insuficienței cardiace. Retenția de sodiu și apă se manifestă intens la glucocorticoizii naturali și ACTH, cu o intensitate redusă pentru Prednison și Prednisolon și la un nivel neglijabil pentru corticosteroizii halogenați și metilați. Pacienții cu stare clinică edematogenă (sindrom nefrotic, insuficiență renală, ciroză hepatică, hiposerinemie) trebuie să urmeze pe parcursul corticoterapiei cu oricare dintre preparate, o dietă hiposodată. La nevoie se pot folosi salureticе de tip spironolactonă sau triamteren.

Scanned with OKEN Scanner

Hipertensiunea arterială cortizonică se resimte clinic zgomotos de către pacient şi se datorează retenţiei hidrosaline şi acţiunii „permisive" pentru catecolamine. Hipertensiunea apare mai frecvent în cazul tratamentului corticoid al unor nefropatii cronice. Tratamentul hipertensiunii cortizonice cuprinde: restricţie alimentară de sodiu, saluretice netiazidice, simptomatice (sedative, α-metil-DOPA, clonidină).

Sub corticoterapie, bolnavii cu insuficienţă cardiacă prezintă agravări astfel încît la aceste cazuri se urmăreşte reducerea dozelor de corticoizi, supravegherea clinică a pacienţilor, asocierea salureticelor nedepletive de potasiu (aldactonă) şi creşterea dozelor de glicozizi tonicardiaci. O situaţie aparte survine în cazul insuficienţei cardiace din cursul miocarditelor reumatice sau colagenozice, unde doza de corticoizi trebuie ridicată, restricţia salină trebuie dusă la pragul extrem şi tonicardiacele folosite în scop simptomatic.

Hipopotasemia. Curele prelungite cu corticosteroizi, îndeosebi triamcinolon şi glucocorticoizi naturali, determină pierderi intracelulare de potasiu (hipokaliciţie) şi pierderi urinare.

Manifestările clinice ale hipopotasemiei merg de la tulburări de ritm cardiac, constipaţie, astenie la insuficienţă energodinamică Hegglin şi pareze. Pentru profilaxia acestor manifestări se utilizează aportul alimentar şi terapeutic crescut de potasiu.

Tulburările psihice. Toţi corticoizii determină o uşoară stare de euforie, insomnie şi o stare de bine nedefinit.

Tulburări psihice severe apar la pacienţi cu psihopatii latente, stări nevrotice sau structuri psihologice de graniţă. Manifestările clinice sînt variate: psihoze maniacale, delir, agitaţie psihomotorie, tentative de suicid, agresivitate. Psihozele cortizonice sînt lent reversibile la întreruperea drogului. În practica clinică sîntem nevoiţi deseori să apelăm la sedative şi tranchilizante de protecţie.

Manifestările neurologice sînt mult mai rare şi cuprind favorizarea crizelor epileptice, efectul diaforetic la prednison.

Modificările oculare pot apărea atît la administrarea generală cît, mai ales, la folosirea locală în coliruri şi pomezi.

Keratoconjunctivitele infecţioase, herpesul cornean şi micozele oculare reprezintă complicaţiile infecţioase, la care se adaugă apariţia sau agravarea glaucomului, opacifierea cristalinului (cataractă cu debut subcapsular posterior, observată mai ales la bolnavii cu artrită reumatoidă) şi riscul crescut de tromboză retiniană. După utilizările locale pot apărea keratite ulceroase.

Diabetul steroid survine la pacienţi cu prediabet sau diabet latent (o adevărată probă Fajan-Conn) necunoscute; este în general benign, fără complicaţii acido-cetozice, regresează la sevrarea corticoterapiei şi este rezistent la insulină. Odată apărut, diabetul necesită supravegherea dinamică a glicemiei şi glicozuriei, regim hipoglucidic, biguanide.

La bolnavii cunoscuţi diabetici, care necesită corticoterapie, măsurile de supraveghere trebuie amplificate, urmărindu-se adaptarea dozelor de insulină la toleranţa dinamică la glucoză. Uneori necesarul de insulină scade prin combaterea antagoniştilor imuni ai insulinei. De multe ori este necesară adăugarea biguanidelor.

Complicaţiile renale. În cursul terapiei cortizonice apar litiaze renale prin creşterea calciuriei, infecţii urinare ale căilor excretorii, sau nefropatii

Scanned with OKEN Scanner

interstiţiale septice la pacienţii cu condiţii favorizante locale (malformaţii ş.a.).

În glomerulo-nefritele cronice (cu excepţia formei histologice cu leziuni glomerulare minime), îndeosebi în cele hematurice, corticoizii agravează evoluţia bolii. Un efect similar se produce în amiloidoza renală şi în glomeruloscleroza intercapilară Kimmelstiel-Wilson.

Accidentele trombo-embolice. Corticoizii determină tendinţă la o hipercoagulare uşoară. De aceea, în cursul corticoterapiei la pacienţi cu boli asociate cu arterite, tromboflebite, tulburări circulatorii reologice, sau cu fibrilaţie atrială, se va lua măsura protejării cu antiplachetare (aspirină, dipiridamol, sulfinpirazonă).

Complicaţiile corticoterapiei în cursul sarcinii. Corticosteroizii cresc mortinatalitatea, exacerbează sindromul de retenţie hidrosalină din ultimul trimestru al sarcinii, pot determina o insuficienţă corticosuprarenală severă la făt.

Accidente alergice. În practica clinică alergia la ACTH este severă, îmbracă de obicei tabloul şocului anafilactic, survine îndeosebi la astmatici dar, din fericire, este rară.

Complicaţiile administrării locale a corticoizilor. Alături de riscul septic crescut, administrările intraarticulare de corticoizi pot determina, după injectări frecvent repetate o artropatie steroidă cu caracter artrozic, care se însoţeşte uneori de osteonecroze geodice sau de osteoporoză. Au fost semnalate supuraţii difuze după administrări i.m. de corticoizi.

Corticodependenţa. Fenomenul cortizonodependenţei trebuie încadrat printre efectele secundare nedorite ale corticoterapiei pentru a se întări opinia conform căreia medicul terapeut trebuie să aibă în vedere permanent sevrarea corticoizilor.

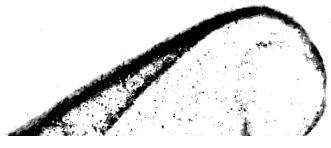
În anumite boli, mai frecvent în poliartrita reumatoidă, poliartrita psoriazică, astmul bronşic şi rectocolita ulcerohemoragică, încercarea de a renunţa brusc la corticosteroizi este urmată de reapariţia semnelor clinice şi biologice de acutizare a bolii, astfel încît, fără măsuri special adaptate fiecărei afecţiuni, nu se mai poate renunţa la corticoterapie.

Administrarea îndelungată a corticosteroizilor este urmată de posibilitatea apariţiei în timp a unuia sau mai multor efecte secundare, unele dintre ele severe. Se ajunge în situaţia nedorită, în care decesul unor bolnavi cu afecţiuni cronice este grăbit sau cauzat accidental prin acest gen terapeutic.

Mecanismul instalării cortizonodependenţei este insuficient lămurit. În primul rînd surprinde faptul că numai anumite afecţiuni (cele notate mai sus) prezintă tendinţă de instalare a acestui fenomen. În al doilea rînd, un rol important îl joacă hipocorticismul reactiv, care ar crea condiţiile ca organismul să fie mai puţin apărat împotriva agresivităţii bolii. În sfîrşit, corticoterapia imunodepresoare ar putea crea condiţiile în care aceste boli cu etiologie probabil infecţioasă (virusuri „lente", mycoplasme) să treacă în etapa „persistenţei agentului etiologic" tolerat de organism.

Ţinînd seama de beneficiile corticoterapiei în controlul verigilor patogenice ale unor boli insuficient elucidate etiologic dar avertizat asupra riscurilor corticodependenţei, medicul trebuie să se comporte raţional în stabilirea conduitei generale faţă de bolnavul supus corticoterapiei.

În tabelul 5.III redăm o sinteză asupra principalelor efecte secundare ale corticosteroizilor.



Tabelul 5.III

Principalele reacţii adverse ale corticosteroizilor

Denumirea comună internaţională	Denumirea comercială	Reacţii adverse				
		Digestive	Edeme HTA	Miopatii	Hipocorticism	Diabet cortizonic
Hidrocortizon	Hidrocortizon	+	++	±	+	++
Δ Cortizon	Prednison	+++	++	+	++	++
Δ Hidrocortizon	Supercortizol	++	++	+	++	++
Metilprednisolon	Medrol	++	±	+	++	++
Triamcinolon	Kenacort	±	±	+++	±	+
Dexametazon	Superprednol	+	±	±	+++	+
Betametazon	Celestone	+	±	+	++	+
Parametazon	Haldrone	+	—	±	+	+
16 metil prednisolon	Prednyliden	±	±	±	±	+

5.3. MODALITĂŢI DE TRATAMENT

Corticoterapia se poate administra pe cale generală (oral, parenteral, i-muscular şi i-venos, rectal, vaginal etc.) sau pe cale locală (articulaţii, cavităţi seroase, L.C.R., infilraţii în ţesuturi, topic tegumentar şi pe mucoase, în aerosoli). Deseori în practica clinică aceste două modalităţi se asociază la acelaşi bolnav.

Corticoterapia generală pe cale orală este modalitatea cea mai răspîndită în prezent.

Etapele corticoterapiei orale sînt:

— de inducţie (în trei variante: cu doze foarte mari, cu doze medii şi cu doze mici);

— de platou activ (pînă la ameliorarea evidentă clinică şl biologică a bolii);

— de scădere treptată a dozelor;

— de sevraj cortizonic.

Inducţia trebuie făcută cu doze adaptate tipului de boală, formei clinice, asociaţiilor morbide şi previziunilor privind complicaţiile posibile. În general, se consideră doze foarte mari cantitatea zilnică de Prednison (sau echivalente ale sale, calculate după puterea antiinflamatorie — vezi tabelul 1) de peste 1,5 mg/kg/zi (peste 100 mg/zi). În această etapă, doza zilnică trebuie fracţionată în 2/3 pentru dimineaţă şi 1/3 pentru seară, în intenţia de a nu deregla ritmul circadian al cortizonului, la care organismul este adaptat. La aceste doze protecţia digestivă, regimul alimentar hiposodat, hiperpotasic, hiperproteic, hipoglucidic, supravegherea clinică obligatorie, tratamentul energic al infecţiilor cu bactericide selecţionate după antibiograma germenului izolat, tratamentul simptomatic (sedative în primul rînd) şi măsurile de corectare a altor reacţii adverse posibile se impun în mod deosebit.

Bolile care beneficiază de *inducţie cu doze foarte mari* sînt: leucoza acută limfoblastică, leucoza acută plasmocitară, eozinofilică şi nediferenţiată, unele limfoame maligne (îndeosebi cele imunoblastice), anemiile hemolitice severe în puseu, purpura trombocitopenică idiopatică în puseu, lupusul eri-

tematos sistemic cu nefropatie glomerulară agresivă rapid evolutivă, poliarterita nodoasă polivisceropatică, angeita de hipersenibilizare angeita granulomatoasă alergică, sindromul Wegener, unele forme de arterită temporală Horton, starea de rău astmatic, sindromul renopulmonar Goodpasture și formele agresive de fibroză intrinsecă alveolocapilară difuză Hammann-Rich.

În toate aceste boli, faza de platou activ este relativ lungă (16—20 zile pentru hemopatiile maligne, pînă la 3—6—12 săptămîni pentru nefropatia lupică), cu excepția anemiei hemolitice și purpurei trombocitopenice unde se pot obține remisiuni în primele 10 zile.

Scăderea treptată a dozelor se face în etape de 10—20 mg Prednison la 4—7 zile, pînă la doza minimă activă clinico-biologic care se menține variabil.

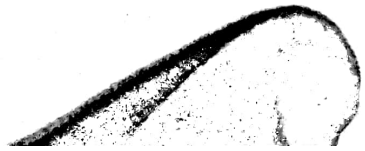
Dacă durata curei nu a depășit 30—40 zile, sevrajul corticoterapiei, acolo unde este posibil, se poate realiza fără măsuri speciale de protecție suprarenală. Întreruperea corticoterapiei după cure îndelungate cu doze mari se va face conform recomandărilor care cuprind măsurile complexe și energice de evitare a insuficienței suprarenale acute (v. pag. 161).

Inducția cu doze medii este situația clinică cea mai frecvent întîlnită. Dozele medii pentru Prednison sînt cuprinse între 40 și 80 mg/zi. Administrarea corticoizilor se va face de asemenea fracționat, cu pondere mai mare matinal, luîndu-se măsurile de protecție menționate mai sus.

Bolile la care se indică *inducția cortizonică cu doze medii* sînt numeroase: reumatismul articular acut, poliartrită reumatoidă, sindromul Felty, poliartrita juvenilă (Still), spondilartrita anchilopoietică la debut (forma periferică), sindromul Reiter, pseudopoliartrita rizomelică, poliartrita psoriazică, sindromul Behçet, lupusul eritematos sistemic (forme moderate), sclerodermia difuză (cu visceropatii), dermatomiozita și polimiozitele (cu excepția celor paraneoplazice) poliarterita nodoasă (forma moderată), purpura reumatoidă Hennoch-Schönlein, pemfigus, eczeme generalizate, dermite exfoliative și buloase, astmul bronșic, sarcoidoza Besnier-Boeck-Schaumann, pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă sau reumatismală, tuberculoza pulmonară miliară, pneumopatia de iradiere, pneumopatiile toxice, pericarditele acute, miocarditele, tulburări cronice de conducere atrio-ventriculare, rectocolita ulcero-hemoragică, enterita granulomatoasă Crohn, enterite cronice nespecifice, gastrite atrofice, hepatite cronice agresive (disimune, colestatice), sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime, fibroza retroperitoneală, nefrita de iradiere, limfogranulomatoza malignă Hodgkin, plasmocitomul malign, macroglobulinemia Waldenström și alte gamapatii monoclonale, paralizia facială periferică, sindromul Guillain-Barré, scleroza multiplă, unele forme de miastenie, iridociclita reumatismală și în prevenirea formării cicatricelor cheloide în chirurgia plastică și estetică.

La acest grup de boli, faza de platou activ se menține în medie 10—12 zile, după care se trece la reducerea dozelor în trepte de 5 mg la 4—6 zile, astfel încît, în situațiile în care se permite sevrajul cortizonic (majoritatea bolilor, cu excepția unor colagenoze sau hemopatii), acesta să se realizeze după 35—40 zile de corticoterapie.

În unele boli la care corticoterapia are încă un caracter cvasi-experimental (hepatita cronică agresivă, sindromul Reiter prelungit, colagenoze moderat active, sindromul nefrotic și sclerozã în plăci) durata totală a curei corticoterapice poate atinge și chiar depăși 6 luni. În aceste cazuri sevrajul cortizonic



Scanned with OKEN Scanner

se face cu multă precauţie. În astmul bronşic corticoterapia trebuie să se facă cu doze mari de corticoizi, pentru scurtă durată, cu scăderea dozelor pe paliere mari, în aproximativ 10—14 zile, pentru a se evita cortizonodependenţa.

Inducţia cu doze mici se realizează cu o cantitate zilnică de Prednison de ordinul a 10—30 mg. Întreaga doză se administrează dimineaţa, iar măsurile de evitare a reacţiilor adverse trebuie să fie mai puţin energice, fără a pierde din vedere însă riscul hemoragiei digestive, chiar şi la aceste doze.

Această modalitate terapeutică se indică în următoarele boli: spondilartrita anchilopoietică la debut (forma centrală, pentru protecţia roentgenterapiei), reumatismul subacut curabil al adultului, polimialgia reumatică, insuficienţa suprarenală cronică, rinita alergică, bronhopneumopatia cronică obstructivă, berilioza pulmonară, silicoza, sindromul Dressler, insuficienţa cardiacă greu reductibilă (dexametazon), reacţii alergice la medicamente active ce nu pot fi înlocuite, boala canceroasă în stadiul final.

Cu excepţia corticoterapiei din insuficienţa suprarenală cronică (de întreţinere), sevrajul cortizonic se realizează cu uşurinţă, după 15—30 zile de tratament.

Corticoterapia generală pe cale parenterală se utilizează atunci cînd dorim să obţinem concentraţii sanguine rapid instalate (urgenţe medicale), cînd toleranţa digestivă este precară, ori pacientul prezintă contraindicaţii de tip ulceros, sau cînd apelăm la corticotrofinterapie.

În practica clinică, pentru urgenţele medicale se recurge la Hemisuccinatul de hidrocortizon sau la Prednisolon care se administrează endovenos în injecţii lente (cu solvent propriu), sau în perfuzii, la care vehiculul este reprezentat de soluţiile de glucoză 5—10% ori de serul clorurat fiziologic (alte asocieri în flacon pot inactiva sau precipita corticoidul).

Urgenţele medicale care beneficiază de corticoizi administraţi intravenos în doze mari sînt: şocurile de etiologii variate — anafilactic (doze zilnice de Hidrocrotizon hemisuccinat ajungînd la 2 000 mg), septic (1 000 mg/zi), endotoxinic (1 000 — 2 000 mg/zi), hemoragic (200—500 mg/zi), traumatic (400—500 mg/zi), cardiogen din infarctul de miocard (200—300 mg/zi); insuficienţa suprarenală acută (100 mg/prima oară, 400—800 mg/24 h de Hidrocortizon hemisuccinat în asociere cu masă de lichide, vasopresoare, DOCA, tratament etiologic); edemul Quincke; starea de rău astmatic (doze mari, scurtă durată: 150—200 mg/zi), bronhopneumonia de aspiraţie (în primele 2—4 zile, doze foarte mari); infarctul miocardic acut (cu tendinţă la hipotensiune); ulcerul gastric de „stress"; encefalopatia portală din cirozele hepatice (doze medii, timp foarte scurt); hemopatiile maligne la debut, cu alterarea stării generale, meningita tuberculoasă, sindromul Waterhouse-Friederichsen; intoxicaţiile acute cu clor, benzenuri, vapori de acizi, venin de şarpe, ciuperci; meningoencefalitele acute (îndeosebi virale).

Cînd corticoterapia necesită doze zilnice foarte mari, o parte din aceste doze se administrează i.v. în perfuzii.

După utilizarea dozelor mari de corticoizi de scurtă durată (2—4 zile), sevrarea corticoterapiei se poate face brusc, fără consecinţe în funcţia suprarenală (cu excepţia insuficienţei suprarenale acute sau necrozei glandei).

Calea parenterală intramusculară. Se foloseşte numai în cursul terapiei „de întreţinere" din bolile cronice pentru perioade relativ lungi de timp (luni, ani). Este calea pe care se administrează corticoterapia cu tetracosactid retard

Scanned with OKEN Scanner

(1 mg la 2—7 zile) ori corticosteroizii cu acțiune retard (40—60 mg la 14—30 zile), după forma farmaceutică utilizată (v. tabelul 2).

Bolile în care se utilizează această modalitate sînt: astmul bronșic (triamcinolon acetonid 40 mg la 14—21 zile); poliartrita reumatoidă și alte reumatisme inflamatorii cronice înrudite (Depôt-Medrol 40 mg la 7 zile ori Volon A 40—60 mg la 14—21 zile); colagenoze în stadiul de corticoterapie de întreținere; hepatite cronice agresive (Volon A 20—40 mg la 14 zile); enteropatii cronice nespecifice.

Corticoterapia generală pe cale rectală sau vaginală se utilizează relativ rar, în asociații terapeutice, deși absorbția corticoizilor pe aceste mucoase este bună.

Corticoterapia locală. Realizarea unor concentrații mari intraarticulare, în cavitățile seroase, în țesuturile inflamate, sau prin aplicare topică pe tegumente ori mucoase este posibilă și deosebit de indicată. Trebuie să ținem seama însă de faptul că un procent variabil (după tipul produsului farmaceutic) se resoarbe în organism, modificînd bilanțul corticoterapiei generale.

Măsurile riguroase de asepsie și antisepsie, eliminarea contraindicațiilor (afecțiuni septice, stare septică activă, hemofilia, tratamentele anticoagulante în fazele active) și spațierea adecvată a injectărilor sau infiltrațiilor, pentru a se ajunge la ședințe cît mai puține, reprezintă modalitățile de a optimiza această terapie.

Injectările intraarticulare sînt indicate în: poliartrita reumatoidă, artropatiile periferice din spondilartrita anchilopoetică, artritele, psoriazice, colagenozice, palindromice, artrozele „încălzite", artropatia posttraumatică și postoperator după sinovectomie. Doza pentru o articulație variază în raport cu volumul acesteia (40 mg pentru genunchi, 10—15 mg pentru cot, pumn, 2,5—5 mg pentru interfalangiene).

Infiltrațiile cu corticoizi sînt utile în: periartrite (îndeosebi capsulita retractilă), bursite, epicondilite, tenosinovite, sindromul canalului carpian, chisturi articulare, aponevrozite și paravertebral, epidural, sau intratecal în sciatica vertebrală. Nu se depășesc dozele de 40 mg triamcinolon acetonid pe ședință, spațiată la 10—14 zile.

Injectările în cavitățile seroase se fac cu corticosteroizi necristalini (cu durată scurtă de acțiune — Hemisuccinat de hidrocortizon, acetat de hidrocortizon sau Prednisolon), în diluții corespunzătoare cantității de lichid existent și în doze adaptate fenomenului de resorbție aproape totală de la locul aplicării.

Administrarea topică se folosește în dermatologie (pomezi, creme, unguente), în rectocolita ulcero-hemoragică (microclisme terapeutice) și în astmul bronșic (aerosoli cu corticoizi greu resorbabili —beclometazon acetat). În astmul bronșic folosirea aerosolilor cu corticoizi neresorbabili permite sevrarea cortizonică la corticodependenți.

Sevrajul cortizonic. Renunțarea la corticoterapie („înțărcarea") se face în mai multe situații clinice: terminarea unei cure definite în timp, apariția complicațiilor majore care impun abținerea de la corticoizi, îndepărtarea corticosteroizilor la corticodependenți ș.a.

Deoarece experiența clinică a dovedit că renunțarea la corticoizi este grevată de efecte fiziopatologice severe (în primul rînd insuficiența suprarenală și „rebound"-ul bolii), acest moment trebuie să se desfășoare după principii bine codificate.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă tratamentul cu corticoizi s-a administrat în doze medii şi mari timp de 3—7 zile, se poate opri brusc corticoterapia.

În situaţia folosirii corticoizilor la doze mari şi medii timp de 10—35 zile sevrajul cortizonic impune următoarele măsuri: reducerea treptată a dozelor (pe ultimele paliere în etape de 2,5—1 mg/zi), administrarea intermitentă a dozelor sumate pe două zile, de trei ori pe săptămînă, adăugarea de tetracosactid retard 0,5—1 mg/zi în ultima zi de corticoterapie şi încă 4—5 zile după oprirea sa.

La corticodependenţi, sevrajul cortizonic trebuie realizat prin măsuri speciale extreme, sub supraveghere medicală permanentă, prin spitalizare. Se testează cu ACTH sau tetracosactid capacitatea reactivă a suprarenalelor. Se înlocuieşte dexametazonul cu alţi corticoizi mai puţin depresori suprarenali. Se trece la administrarea discontinuă de doze din ce în ce mai mici de corticoizi, la care, pentru evitarea „rebound"-ului bolii, se adaugă produse necortizonice cu efect sinergic (spre exemplu, în reumatologie: antiinflamatoare nesteroidice: Fenilbutazon, Percluson, Brufen, în astm: cromoglicat disodic: Intal, Lomudal.

Începînd cu momentul dozei zilnice de 2,5 mg Prednison (5 mg la 2 zile), se adaugă, la 2 zile, tetracosactid retard 1 mg/zi. După renunţarea la corticoizi se administrează zilnic 1 mg tetracosactid timp de 7—10 zile.

Se supraveghează în acest timp starea clinică a pacientului, tensiunea arterială în ortostatism, ionogramele sanguine şi urinare, metaboliţii cortizonici eliminaţi urinar şi se iau măsurile terapeutice de corectare a eventualelor complicaţii apărute.

Scanned with OKEN Scanner

6. TERAPIA IMUNOSUPRESIVĂ

Prof. dr. doc. N. URSEA

6.1. DATE GENERALE

Obiectivele terapeutice ale imunologiei clinice sînt pe de o parte producerea unei imunităţi dorită în mod activ (vaccinări) sau pasiv (seroterapie) şi pe de alta, suprimarea răspunsurilor imune nedorite (imunosupresie).

Prin *imunosupresie terapeutică* se înţelege acea stare provocată prin manevre terapeutice în care este *redusă* capacitatea unei persoane de a elabora un răspuns imun umoral şi/sau celular. Din această definiţie, se poate observa că manevrele practicii imunosupresive nu realizează în fond, în schemele actuale folosite, decît o atenuare a răspunsului imun, adică o *imunodepresie*. Fenomenul de imunosupresie este folosit cu această rezervă exprimînd mai degrabă o aspiraţie decît o realitate.

În prezent, există o preocupare deosebită, concentrată asupra tratamentului răspunsurilor imune nedorite: împiedicarea fenomenului de respingere a homografelor şi tratamentul acelor suferinţe în care este implicat un mecanism autoimun.

Avîntul şi succesele înregistrate în ultimul timp în transplantarea de organe şi ţesuturi, se datoreşte atît unei selecţii riguroase şi pe criterii ştiinţifice a donatorilor, cît şi tratamentelor imunosupresive administrate acestor bolnavi. De altfel, cea mai mare experienţă privind imunosupresia terapeutică o avem, astăzi, în urma utilizării mijloacelor imunosupresive în transplantările de organe. Extinderea tratamentelor imunosupresive la bolile autoimune, achiziţie terapeutică a ultimilor ani, este încurajată de succesele şi experienţa imunosupresiei în transplantare de organe, de cunoaştere mai adîncă a mecanismelor patogenice implicate în bolile autoimune ca şi de sărăcia mijloacelor terapeutice, care să producă ameliorări de durată, în aceste condiţii clinice.

În esenţă, bolile autoimune rezultă din pierderea toleranţei faţă de anumiţi antigeni autologi ce duc la dezvoltarea unui răspuns autoimun. În aceste condiţii, imunosupresia are drept obiectiv redobîndirea unei toleranţe imunologice artificiale. Rezultatele foarte bune în anumite situaţii şi încurajatoare în altele sugerează că acest obiectiv poate fi atins. Cu toate limitările lor şi fără a le exagera utilitatea, mijloacele imunosupresive au adus ameliorări reale în multe cazuri neinfluenţate de arsenalul terapeutic clinic sau care pur

și simplu erau fără soluție terapeutică (incompatibilitatea foeto-maternă Rh). Se afirmă chiar că imunosupresia în bolile autoimune deschide uneori perspective în medicina internă ca și transplantarea de organe în chirurgie.

6.2. BAZELE PATOGENICE ALE TERAPIEI IMUNOSUPRESIVE

Pentru a institui un tratament rațional al reacțiilor imune nedorite (boli autoimune sau respingerea homogrefelor) este necesar a cunoaște în termenii datelor actuale etapele răspunsului imun la un antigen străin și deci punctele de atac ale mijloacelor imunosupresive ce ne stau astăzi la dispoziție.

Prin răspuns imun înțelegem capacitatea organismului de a reacționa specific la contactul cu un antigen prin anticorpi circulanți (răspuns umoral) și /sau celule sensibilizate (răspuns celular). Astfel, pătrunderea în organism a unui antigen necunoscut (străin) declanșează un șir de reacții complexe: 1. captarea antigenului de către macrofage; 2. transferul informației antigenice la limfocitul mic; 3. diferențierea limfocitului mic în imunoblaste; 4. diferențierea imunoblastului spre plasmocit și/sau limfocit mic, angajat imunologic cu dezvoltarea unui răspuns imun anticorpic (primar, secundar) sau celular.

În condiții normale, sistemul imunitar este capabil a discrimina între antigenul străin și antigenele proprii organismului. Răspunsul imun se declanșează numai la contactul cu antigeni străini. Față de antigenii proprii organismului, sistemul imun dezvoltă toleranță. Toleranța la antigenii autologi nu este însă absolută, ea este vulnerabilă și poate fi pierdută în condiții patologice prin mecanisme foarte variate. Pierderea toleranței la antigenii autologi este esența autoimunității. Nu există nici o diferență esențială între răspunsul la un antigen străin (răspuns imun) și cel la un antigen autolog (răspuns autoimun).

Răspunsul autoimun nu este decît un aspect particular al răspunsului imun. El duce la apariția de autoanticorpi și/sau de celule sensibilizate cu potențial agresiv asupra anumitor ținte din organism. Injuria imunologică se realizează prin mai multe mecanisme: anafilaxic, citotoxicitate, complexe imune solubile și limfocite mici snsibilizate. Etapele răspunsului autoimun sînt sintetizate în tabelul 6.I.

Un răspuns autoimun poate fi cauză de boală, factor de cronicizare sau pur și simplu asociat unei boli, fără a avea potențial injurios.

Tabelul 6.I

Etapele răspunsului autoimun

1. Captarea antigenului de către macrofage
2. Transferul informației antigenice la limfocitul mic
3. Diferențierea limfocitului mic în imunoblast și proliferarea acestuia
4. Diferențierea imunoblaștilor spre plasmocite și/sau limfocite mici angajate
   a) Răspuns anticorpic (primar, secundar)
   b) Răspuns celular
5. Mecanismele efectorii ale injuriei imunologice
   a) prin autoanticorpi (anafilaxia, citotoxicitatea, complexele imune)
   b) prin celule angajate (limfocite mici specifice sensibilizate)

Scanned with OKEN Scanner

Prin urmare pentru a supune un subiect la o terapie de imunosupresie ar trebui să ştim cu precizie în primul rînd dacă mecanismul imun demonstrat este cauza sau rezultatul suferinţei şi în al doilea rînd care sînt antigenii implicaţi în declanşarea răspunsului autoimun dat.

Obiectivul terapiei imunosupresive în bolile autoimune este redobîndirea unei toleranţe imunologice artificiale la acei antigeni care au iniţiat răspunsul autoimun, cu alte cuvinte suprimarea sau cel puţin controlarea unui proces deja perfectat.

Mijloacele imunosupresive ce le avem astăzi la dispoziţie sînt: anticorpii specifici administraţi pasiv, drogurile imunosupresive, corticoterapia, razele X, splenectomia, serul şi globulina antilimfocitară, drenajul canalului limfatic toracic, timectomia (tabelul 6.II).

Imunosupresia poate fi *specifică* sau *nespecifică*. Obiectivul ideal al acestei terapii este obţinerea unei *imunosupresii specifice*, înţelegînd prin aceasta suprimarea răspunsului imun faţă de un anumit antigen. Ea se obţine acţionînd fie la nivelul unui antigen sau a unui grup restrîns de antigeni, fie folosind anticorpii specifici.

Cea mai raţională atitudine ar fi îndepărtarea antigenului imunizant sau administrarea lui în doze paralizante. Dificultatea acestui procedeu constă în imposibilitatea de a avea, cel puţin deocamdată, în stare pură antigenul în cauză, deoarece atît în bolile autoimune cît şi în transplant aceşti antigeni sînt incomplet cunoscuţi. Din aceste motive, influenţarea într-un mod oarecare a antigenului, ce pare a fi soluţia terapeutică ideală a condiţiilor în care operează un mecanism imunologic, nu se poate realiza. Acest procedeu a fost însă aplicat cu succes în cazul imunosupresiei experimentale şi poartă numele de *paralizie imunologică*. În clinică, s-a reuşit aplicarea cu succes a imunosupresiei specifice într-o singură situaţie: prevenirea izoimunizării Rh cu ajutorul anticorpilor specifici anti-D.

Mijloacele actuale de imunosupresie realizează, în dozele utilizate în clinică, doar o *imunosupresie nespecifică şi parţială*.

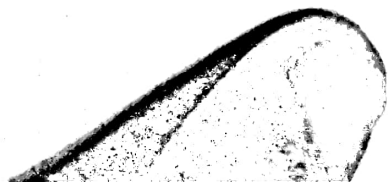
Se ştie că paralizia imunologică depinde atît de cantitatea de antigen cît şi de numărul de celule imunologic competente ce trebuie paralizate. Scăzînd numărul de celule imunologic competente, paralizia se poate realiza şi la concentraţii mai mici de antigen liber ce apare în condiţii naturale în cursul bolilor autoimune.

Depleţia de celule imunologic competente este mecanismul prin care îşi exercită efectul imunosupresiv majoritatea mijloacelor de imunosupresie pe care le avem astăzi la dispoziţie.

Tabelul 6.II

Mijloacele de imunosupresie terapeutică

1. Anticorpii specifici
2. Drogurile imunosupresive
3. Corticoterapia
4. Razele X
5. Serul şi globulina antilimfocitară
6. Drenajul canalului limfatic toracic
7. Splenectomia
8. Timectomia



Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea în clinică a mijloacelor imunosupresive amintite, se bazează pe observaţia empirică a ameliorării bolilor autoimune sau a împiedicării rejecţiei grefelor prin acest tratament. Dozele folosite în terapia bolilor autoimune sînt adesea homeopatice faţă de cele cu efect cert imunosupresor în experimentul pe animal. Efectul favorabil al acestor mijloace s-ar putea datora acţiunii lor antiinflamatorii nespecifice. Succesele obţinute în clinică nu trebuie să ne facă deci să uităm că nu cunoaştem cu precizie nici schema de desfăşurare a răspunsului imun şi nici mecanismele prin care medicaţia considerată imunosupresivă îşi exercită efectele.

În ciuda numeroaselor fapte neclarificate în acest vast domeniu, încercarea unei *clasificări fiziopatologice* a metodelor de depresie a răspunsului autoimun pare cea mai raţională. O asemenea clasificare creează o bază ştiinţifică pentru utilizarea în practică a mijloacelor de imunosupresie (tabelul 6.III).

Tabelul 6.III

Posibilităţile teoretice de interferare a răspunsului autoimun

1. Impiedicarea transformării celulelor suşe în celule imunologic competente: timectomie la nou-născut, timectomie şi radioterapie la adult;
2. *Antigenul:* antigen în doză paralizantă (paralizia imunologică), mascarea determinanţilor antigenici, prin anticorpi specifici administraţi pasiv;
3. *Interferarea cu funcţia macrofagelor:* ser anti-macrofagic (experimental), blocarea prin coloizi simpli sau marcaţi cu izotopi, restul mijloacelor imunosupresive;
4. Transferul informaţiei antigenice de la macrofag la limfocitul mic;
5. Limfocitul mic şi descendenţii săi: drogurile imunosupresive, razele X, splenectomia, serul antilimfocitar, drenajul canalului limfatic toracic, timectomia, serul anti-imunoglobulinic;
6. Inhibitori ai sintezei proteice: actinomicina, purinomicina;
7. Diferenţierea imunoblaştilor în celule imunologic competente angajate: scade sensibilitatea acestor celule la mijloacele imunosupresive cu excepţia serului antilimfocitar, razele X şi a serului anti-imunoglobulinic;
8. Controlul mecanismelor efectorii:
   a) Anafilaxia: antihistaminice, corticoizi, cromoglicat disodic;
   b) Citotoxicitatea: corticoizi, splenectomie;
   c) Complexe imune solubile: substanţe anti-c (din venin de cobra şi păianjen), azotiperită, corticoizi;
   d) Hipersensibilitatea întîrziată: ser antilimfocitar, droguri imunosupresive, indometacin, razele X.

1. *Împiedicarea transformării celulelor suşe în celule imunologic competente.* Se realizează prin timectomie la nou-născut şi timectomie şi radioterapie la adult. Efectul timectomiei este cunoscut din studiile experimentale pe animale iar în ultimul timp şi din rezultatele timectomiei practicate în anumite condiţii clinice. Timectomia practicată la animalul nou-născut a dus la o scădere importantă a limfocitelor mici circulante şi a acelora din ariile timodependente, cu o depresie a imunităţii mediate celular. Reacţiile mediate de anticorpi humorali sînt mult mai puţin afectate. Efectele timectomiei la animalul adult sînt mai atenuate şi apar tardiv faţă de momentul intervenţiei.

2. *Antigenul* este prima verigă a răspunsului imun. Se poate prezenta sub cele mai diverse forme: substanţă chimică, medicament (ambele cu rol de haptenă), microbi, virusuri, antigeni de histocompatibilitate în transplante, antigeni autologi în bolile autoimune. Îndepărtarea sau neutralizarea capacită-

Scanned with OKEN Scanner

ţii imunogenice a unui antigen ar fi cea mai raţională metodă de tratament dar acest lucru nu este totdeauna posibil. Înlăturarea posibilităţii de întîlnire cu o substanţă chimică, oprirea administrării unui medicament, hiposensibizarea în bolile alergice, tratamentul corect şi prompt al infecţiilor virale şi bacteriene pot constitui elemente valoroase în întreruperea răspunsului autoimun.

Influenţarea antigenului implicat în declanşarea suferinţelor autoimune este deocamdată imposibilă din pricina necunoaşterii antigenului incriminat şi imposibilităţii înlăturării lui.

Obţinerea acestor antigeni în stare pură ar putea în viitor oferi posibilitatea de a induce la adult toleranţa la diverşi antigeni autologi sechestraţi anatomic sau biochimic prin paralizie imunologică.

Controlul medical atent al tulburărilor de digestie şi absorbţie, uneori discrete şi ignorate, ar putea face inoperantă această largă cale de acces a antigenilor străini la celulele imunologice competente, reprezentată de tubul digestiv. Distrugerea enzimatică a antigenului în circulaţie se încearcă cu ajutorul penicilinazei în alergia penicilinică sau cu dezoxiribonuclează în cazul antigenilor dezoxiribonucleoproteici. În cazul tireotoxicozei, de exemplu, radiaţiile ionizante ar distruge chiar antigenul ce pune în mişcare procesul autoimun.

3. *Interferarea cu funcţia macrofagelor.* Încercările de a bloca sistemul macrofagic prin coloizi simpli sau marcaţi cu izotopi, cu scopul de a produce o iradiere internă celulară pare impracticabilă clinic iar folosirea serului antimacrofagic este doar de domeniul experimentului. Mijloacele imunosupresive influenţează această etapă într-o manieră nespecifică. Splenectomia ar putea fi eficace îndepărtînd un important teritoriu fagocitar.

4. *Transferul informaţiei antigenice* de la macrofag la limfocitul mic prin intermediul ARN mesager liber şi ARN legat de imunogen ar putea constitui un punct de atac al imunosupresiei fie la nivelul ARN, fie la nivelul imunogenului. Deocamdată nu avem la dispoziţie metode care să interfereze specific această etapă a răspunsului imun.

5. *Limfocitul mic şi descendenţii săi.* Cel mai mare accent în imunosupresie se pune astăzi pe atacul asupra limfocitelor mici şi descendenţii lor imediaţi, apăruţi în urma procesului de diferenţiere şi proliferare, deoarece pentru această etapă a răspunsului imun avem arsenalul terapeutic cel mai bogat.

Drogurile imunosupresive acţionează cu precădere asupra răspunsului imun primar*, în perioada inductivă**; răspunsul secundar*** este puţin sau deloc influenţat. Odată apărute celulele formatoare de anticorpi (faza productivă a răspunsului primar****) imunosupresia este greu de realizat şi numai cu preţul administrării unor cantităţi mari de droguri.

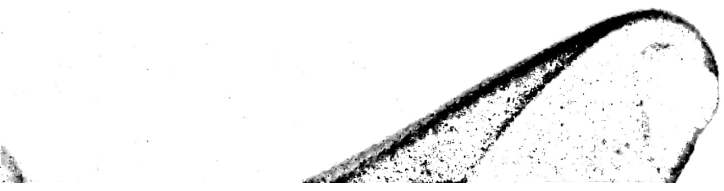
---

* *Răspunsul imun primar* = totalitatea modificărilor morfologice şi humorale ce apar la un prim contact cu antigenul.

** *Faza inductivă a răspunsului primar* = perioada de după contactul cu antigenul în care anticorpii nu pot fi detectaţi nici în ser, nici în extractele ţesuturilor producătoare (captarea antigenului, transferul informaţiei, dediferenţiere, proliferare, diferenţiere).

*** *Răspunsul imun secundar* = modificările morfologice şi humorale la recontactul cu acelaşi antigen, într-un moment în care antigenul administrat anterior a dispărut din circulaţie iar titrul anticorpilor produşi în urma primei stimulări a atins cel mai scăzut nivel.

**** *Faza productivă a răspunsului primar* = perioada de apariţie în ser a anticorpilor specifici.



Scanned with OKEN Scanner

Cu ajutorul drogurilor imunosupresive, s-a făcut o veritabilă „disecție chimică" a fazei inductive în condiții experimentale. Astfel, asupra limfocitului mic neangajat acționează anumiți agenți alkilanți ca ciclofosfamida, busulfanul, nitrogen mustarul, producînd depleția lor.

Aceste substanțe sînt eficace în suprimarea sintezei de anticorpi, dacă sînt administrate înaintea sau concomitent cu antigenul. Administrarea lor la cîteva zile după antigen, nu mai are nici un efect asupra răspunsului imun. O etapă ulterioară a răspunsului imun, transformarea limfocitului mic în imunoblast este blocată prin 6-mercapto-purină și 6-tioguanină. Deoarece această etapă se desfășoară la aproximativ 48 de ore după administrarea antigenului rezultă că 6-mercaptopurina este eficace în imunosupresie numai dacă este administrată în acest moment. Ultima fază a perioadei inductive, proliferarea-diferențierea, este blocată de metotrexat.

Deoarece 5-fluorouracilul și 5-bromuracilul sînt inhibitori ai diviziunilor celulare, pot acționa în toate etapele perioadei inductive ca și în perioada productivă.

Populația de celule interesată în răspunsul imun este heterogenă și în continuă transformare, fiecare avînd o susceptibilitate diferită la drog, în funcție de doză și de momentul administrării. O aceeași celulă își schimbă sensibilitatea la drog pe măsură ce se multiplică sau diferențiază.

Astfel, se știe azi că în funcție de doză are loc o inhibiție selectivă: dozele mici de 6-mercaptopurină produc supresia răspunsului de tip tardiv, dozele moderate afectează și sinteza anticorpilor de tip IgG iar dozele mari inhibă în plus și producția de anticorpi de tip IgM.

Metotrexatul are o influență mai mare asupra răspunsului humoral decît asupra celui celular.

Metotrexatul și ciclofosfamida împiedică producția de anticorpi din clasa IgG fără a afecta formarea de anticorpi de tip IgM. Aceste date obligă la ideea unor linii celulare distincte implicate în hipersensibilitatea tardivă, secreția de IgG, IgM, cu o sensibilitate diferită la droguri. Fiecare substanță în parte își exercită în mod specific efectul său inhibitor asupra unei anumite secvențe a răspunsului imun.

În condițiile administrării continue, o substanță dată își va exercita efectele numai într-un moment anumit al răspunsului imun, dovedind specificitate de acțiune. Administrarea drogului în doză mică este legată strict de un anumit moment al răspunsului imun pentru a fi eficace în supresarea lui.

De aceea, efectul imunosupresiv al fiecărui drog în parte este în funcție de mecanismul său de acțiune, momentul administrării, caracterul administrării (continuu, în doză mică) și de doză.

Razele X acționează prin distrugerea celulelor imunologic competente (limfocite, plasmocite) angajate sau neangajate imunologic, dat fiind marea radiosensibilitate a limfocitelor.

Efectul lor este mai important în perioada inductivă a răspunsului imun primar.

Radioterapia are însă efect imunosupresiv și asupra unui mecanism imunologic perfectat, deci asupra limfocitelor mici angajate, substratul morfologic al răspunsului imun secundar. Acest fapt este demonstrat de utilizarea lor cu succes după declanșarea reacției de respingere a homografelor (nu numai profilactic) sau iradierea localizată în cazul bolilor autoimune de organ (tiroi-

Scanned with OKEN Scanner

dita Hashimoto, miastenia gravis etc.). Dealtfel anumite boli cunoscute abia astăzi ca autoimune au beneficiat de radioterapie înainte de a se cunoaște efectul ei imunosupresiv. Nu trebuie minimalizată acțiunea antiinflamatorie nespecifică a razelor X prin care ele pot diminua efectul mecanismelor efectorii ale injuriei imunologice, deși celulele care participă în acest proces (polimorfonucleare, monocite, macrofagele în general) sînt mai puțin radiosensibile decît limfocitele mici.

Splenectomia are efect imunosupresiv prin suprimarea unui focar important de fagocitoză și citoliză, îndeosebi în cazul citopeniilor autoimune. Acest efect se exercită și grație îndepărtării unui număr mare de limfocite mici sensibilizate, responsabile de injuria imunologică mediată de celule atît în bolile autoimune cît și în respingerea homografelor. În cazul transplantărilor de organe, splenectomia are efect favorabil îndeosebi în prelungirea supraviețuirii celui de al doilea transplant.

Serul și globulina antilimfocitară sînt agenții imunosupresivi cei mai puternici cunoscuți pînă în prezent. Efectele lor se exercită asupra răspunsurilor imune mediate celular și mai puțin asupra celor mediate de anticorpi humorali.

Serul și globulina antilimfocitară acționează predominant asupra limfocitelor mici angajate sau neangajate în răspunsul imun, dar și asupra limfocitelor mici cu viață scurtă, incompetente imunologic.

El scade și activitatea fagocitară a sistemului reticulohistiocitar, afectînd selectiv fagocitoza hepatică (nu și cea splenică sau pulmonară) prin acțiune citotoxică pe macrofage.

Drenajul canalului limfatic toracic participă la suprimarea răspunsului imun prin depleția de celule imunologic competente angajate și neangajate și poate chiar prin sărăcirea umorilor în autoanticorpi.

Efectele *timectomiei* asupra supresiei răspunsului autoimun au fost deja menționate.

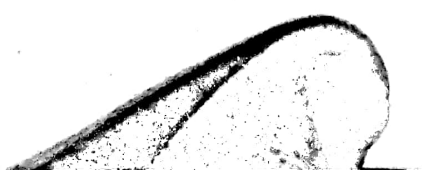
Timectomia operează prin scăderea numărului de limfocite mici circulante și din ariile timodependente.

6. *Diferențierea imunoblaștilor* în limfocite mici angajate, purtătoare a memoriei imunologice și în plasmocite, secretante de anticorpi liberi, se însoțește de o diminuare importantă a sensibilității acestor celule la agenții imunosupresivi cunoscuți. Limfocitele mici angajate își păstrează însă sensibilitatea față de serul antilimfocitar.

Din aceste motive, realizarea toleranței în cazul bolilor autoimune ce se află de obicei în momentul în care ni se prezintă în clinică în stadiul unui răspuns imun secundar deja prefectat, este greu de realizat. Aceasta este și explicația eficacității uneori scăzute, chiar a eșecului terapiei imunosupresive instituite în acest moment.

În acest moment interferarea cu mecanismele efectorii ale injuriei imunologice apare rațională și singura posibilă.

7. *Controlul mecanismelor efectorii.* Deoarece în cazul bolilor autoimune, etapele inițiale ale răspunsului autoimun sînt depășite în momentul în care bolnavul se adresează medicului, singura atitudine posibilă în acest moment este antagonizarea mecanismelor efectorii — ultima etapă a injuriei imunolo-



gice autoimune. Mijloacele imunosupresive pot fi utilizate şi în această etapă, dar eficacitatea lor mai mică impune adesea o supradozare însoţită de efecte toxice severe.

Anafilaxia are ca mecanisme efectorii mediatorii chimici: histamina, substanţa lent reactivă, serotonina, bradikinina.

Drogurile antihistaminice antagonizează efectele histaminei. Nu se cunoaşte nici un drog cu efect inhibitor specific asupra substanţei lent reactive. Acţiunea ei este interferată prin agenţi antigranulocitari (azotiperita şi serul antigranulocitar), dietilcarbamazin citrat (Hetrazon) şi cromoglicatul disodic (Intal). Cromoglicatul, fără a fi un antagonist specific al substanţei lent reactive sau histaminei, inhibă doar eliberarea acestor substanţe din mastocite în plămînul sensibilizat. Din acest motiv, şi-a găsit deja aplicarea în tratamentul astmului bronşic extrinsec. Pentru a obţine efecte terapeutice favorabile este însă necesar a antagoniza pe fiecare sau pe acei mediatori chimici implicaţi într-un anumit proces patologic. Acest obiectiv este deocamdată greu de realizat atît din pricina necunoaşterii mediatorilor implicaţi în fiecare proces patologic, cît şi din lipsa antagoniştilor specifici pentru fiecare mediator. Aceasta explică, măcar în parte, frecventele insuccese terapeutice.

Citoliza are ca celule efectorii *fagocitele* mononucleare şi macrofagele. Ele sînt extrem de greu supresate prin droguri sau radioterapie. Splenectomia intervine probabil tocmai îndepărtînd o parte din aceste celule. Deoarece asemenea fagocite se găsesc şi în alte teritorii, splenectomia nu este eficientă întotdeauna.

Corticoizii intervin probabil şi prin capacitatea lor de interferenţă cu mecanismele fagocitare.

Complexele imune solubile îşi exercită efectul injurios prin intermediul sistemului complementului şi granulocitelor polimorfonucleare.

Sistemul complementului este influenţat la nivelul fracţiunii sale C'_3 printr-o fracţiune extractibilă din veninul de cobra, care împreună cu o betaglobulină a serului constituie o enzimă activă ce produce o depleţie a fracţiunii C''_3. Fracţiunea C'_5 este antagonizată de un factor conţinut în veninul de păianjen. Utilizarea în clinică a acestor factori este împiedicată atît de toxicitatea cît şi de imunogenitatea lor.

Granulocitele polimorfonucleare pot fi distruse cu azotiperită, dar pot fi influenţate şi prin corticoizi, graţie efectului lor antiimflamator nespecific.

Hipersensibilitatea de tip întîrziat are ca elemente efectorii celule mononucleare nesensibilizate şi în mai mică măsură limfocite mici sensibilizate specific. Ele îşi exercită potenţialul injurios atît ca celule imunologic competente (limfocitele mici) cît mai ales ca celule inflamatorii nespecifice (restul mononuclearelor nesensibilizate).

Corticoterapia şi drogurile imunosupresive sînt folosite în aceste condiţii ca terapie antiinflamatorie nespecifică.

Se poate observa că exceptînd anafilaxia, restul mecanismelor efectorii ale agresiunii de tip autoimun, presupun pentru exprimarea clinică şi participarea celulelor inflamatorii.

Dealtfel leziunile histologice de tip autoimun sînt totdeauna însoţite în grad variabil de procese inflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

6.3. MIJLOACELE IMUNOSUPRESIVE

În mod curent în clinică se folosesc astăzi: anticorpii specifici, corticoterapia, drogurile imunosupresive şi splenectomia.

Timectomia, serul şi globulina antilimfocitară, drenajul canalului limfatic toracic şi chiar radioterapia constituie deocamdată o terapie eroică şi de excepţie.

Domeniul cel mai larg de aplicare al mijloacelor de imunosupresie îl constituie transplantarea de organe şi ţesuturi. Se preconizează astăzi introducerea acestor metode în arsenalul terapeutic al bolilor autoimune.

6.3.1. IMUNOSUPRESIA PRIN ANTICORPI SPECIFICI

Din punct de vedere experimental imunoglobulinele anticorpice pot fi folosite ca mijloace de imunosupresie în unul din următoarele moduri: mascarea determinanţilor antigenici prin anticorpi specifici administraţi pasiv, blocarea prin ser anti-imunoglobulinic a receptorului imunoglobulinic celular pentru antigen, acţiune citotoxică prin ser anti-limfocitar asupra limfocitelor şi îndepărtarea limfocitelor specific sensibilizate, folosind receptorul imunoglobulinic celular pentru antigen.

Deocamdată, au aplicaţie clinică administrarea pasivă de anticorpi în prevenirea izoimunizării Rh şi serul anti-limfocitar.

6.3.1.1. ADMINISTRAREA PASIVĂ DE ANTICORPI

Prevenirea izoimunizării Rh. Este o metodă de imunosupresie specifică, poate cel mai spectaculos succes al terapiei imunosupresive.

Metoda a fost propusă în 1960 de Finn şi impusă în clinică de Clarke. Ea oferă posibilităţi de terapie radicală cu succes sigur unei condiţii patologice anterior fără soluţie terapeutică.

În ţara noastră, globulina anti-D a fost preparată la Centrul de hematologie de către Kondi, Mitrică şi Bălan.

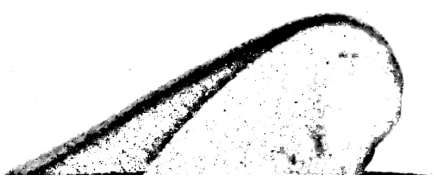
Bazele teoretice. Sistemul Rh cuprinde cel puţin 6 antigene: Dd, Cc, Ee. Antigenul D (sau Rh_0) conferă caracterul Rh pozitiv al individului.

În rasa albă, 85% din subiecţi sînt Rh pozitivi şi 15% Rh negativi. Izoimunizarea în acest sistem apare la mamele Rh negative cînd feţii sînt Rh pozitivi.

Celulele fetale purtînd antigenul D moştenit de la tată, intră în circulaţia maternă pe cale transplacentară. Deşi s-a crezut că acest fenomen are loc numai la naştere, din cauza unei abundente hemoragii transplacentare în momentul expulsiei, astăzi ştim că o transfuzie de hematii fetale poate avea loc şi anterior.

Mamele Rh negative la contactul cu antigenul Rh_0 (D) dezvoltă un răspuns imun umoral, anticorpii anti-D. La o nouă sarcină cu un făt Rh_0 (D) pozitiv, titrul anticorpilor anti-D creşte. Trecerea lor în circulaţia fetală transplacentară determină suferinţă fetală de grade diferite.

Obiectivul profilaxiei izoimunizării Rh este de a împiedica contactul dintre antigenul Rh_0 (D) de pe hematia de făt şi sistemul imun al mamei, adică împiedicarea apariţiei de anticorpi anti-D.



Acesta se realizează prin utilizarea *imunoglobulinei umane specifice anti-D*. Mecanismul ei de acțiune ar fi blocarea antigenului Rh_0 (D) de pe hematia fetală. În felul acesta, antigenul Rh_0 (D) este împiedicat să restabilească un contact direct cu receptorul corespunzător de pe limfocitul mic pentru a-l angaja la răspunsul imun. Răspunsul primar este mai ușor inhibat decît cel secundar.

O nouă transfuzie transplacentară determinată de o a 2-a, a 3-a sarcină poate fi și ea interferată în același mod, deși mai puțin eficace, deoarece limfocitele cu memorie răspunzătoare de răspunsul secundar prezintă o activitate mai mare pentru antigenul Rh_0 (D) decît imunoglobulinele anti-D administrate pasiv. Pentru a fi efective aceste imunoglobuline anti-D administrate pasiv ar trebui să fie de tip 7S cu o aviditate înaltă pentru antigen. Din acest motiv este mai ușor și mai rațional a preveni primul contact al antigenului Rh_0 (D) cu sistemul imun al mamei Rh negative. Cu alte cuvinte imunoglobulina anti-D va trebui administrată în momentul în care hematiile fetale au intrat în circulația maternă. Acest proces are loc de-abia în cursul expulsiei, de aceea *momentul administrării* este imediat după naștere sau în primele 48—72 de ore. Inocularea de imunoglobulină anti-D este teoretic indicată ori de cîte ori se demonstrează o pătrundere de hematii fetale Rh_0(D) pozitive la mamă (în cazul unei a 2-a, a 3-a, a 4-a nașteri). Transfuzia transplacentară de sînge fetal se poate demonstra astăzi fie evidențiind hematii fetale în sîngele matern (metoda Kleihauer sau Nierhaus-Betke), fie cercetînd titrul anticorpilor anti-D. Deoarece hematii fetale pot trece la mamă și înaintea nașterii, unuii autori recomandă administrarea imunoglobulinei anti-D de 2 ori: în săptămîna a 34-a de sarcină și la naștere. Anticorpii anti-D administrați pasiv ar putea inhiba și celulele imunologic competente printr-un mecanism de feed-back.

Doza de imunoglobulină anti-D necesară fiecărui caz în parte este direct proporțională cu volumul de sînge fetal trecut în circulația maternă. De obicei această cantitate este de 0,1-0,5 ml nedepășind decît excepțional volumul de 10 ml. Ea poate fi antagonizată eficace de o cantitate de 200—300 micrograme.

Cînd transfuzia transplacentară este mai mare, ceea ce se poate constata prin numărătoarea eritrocitelor fetale în sîngele matern, doza de imunoglobulină anti-D trebuie crescută proporțional.

S-a sugerat pe baza studiului capacității de combinare a anticorpilor anti-D cu antigenul Rh_0 (D) eritrocitar că în cazul unei transfuzii transplacentare de 200 ml ar fi necesară o cantitate de imunoglobulină anti-D de 1 000 micrograme, în timp ce în cazul unei hemoragii transplacentare mari de circa 400 ml, ar fi necesară o doză de 10 000 micrograme.

Indicațiile profilaxiei cu imunoglobulină anti-D. Sursa de imunoglobulină anti-D este serul de om provenind de la persoane imunizate prin transfuzii, sarcină sau imunizări voluntare.

Deocamdată nici o țară nu dispune de cantitățile necesare pentru o profilaxie generalizată. De aceea este necesară o indicație precisă a terapiei și anume: a) primipare Rh_0 (D) negative neimunizate care au născut un copil Rh_0 (D) pozitiv compatibil în sistemul ABO;

b) în condițiile de la punctul a) atunci cînd au fost efectuate manevre obstetricale (decolare manuală a placentei, cezariană, vidextracție, amnio-

Scanned with OKEN Scanner

centeză, toxemie gravidică tardivă), ce favorizează transfuzia transplacentară de hematii fetale;

c) primiparele Rh negative care avortează un făt Rh pozitiv, sau la care grupul sanguin nu a putut fi determinat;

d) multiparele Rh negative care nasc copii Rh pozitivi vor putea beneficia în viitor de terapia cu imunoglobulină anti-D în momentul în care vor exista cantităţi suficiente de imunoglobulină anti-D.

Evident, înainte de a angaja o lăuză la această terapie trebuie efectuate cîteva investigaţii. Pentru mamă acestea sînt: grupa sanguină în sistemul ABO, factorul Rh_0(D) determinat cu eritrocite papainate, anticorpii anti-Rh_0(D), cercetarea eritrocitelor fetale pătrunse în circulaţie (neobligatorie). Pentru făt se fac următoarele analize: grupa sanguină ABO, factorul Rh_0 (D) determinat cu eritrocite papainate, testul Coombs, direct (neobligatoriu).

După stabilirea indicaţiei se injectează intramuscular în primele 48—72 de ore după naştere o cantitate de 200—300 micrograme imunoglobulină umană anti-D. Centrul de hematologie din Bucureşti livrează preparatul sub formă de fiole conţinînd 200 micrograme imunoglobulină umană specifică anti-D. În cazul în care hemoragia transplacentară este masivă doza se dublează, sau poate fi şi mai mare. În acest caz doza totală se va fracţiona administrîndu-se de 2 ori pe zi.

Centrul de hematologie din Bucureşti a preparat şi imunoglobulină anti-D pentru utilizarea intravenoasă prin precipitare cu alcool etilic la temperaturi joase, urmată de hidroliză acidă. Fiola conţine 50 micrograme. Produsul este mult mai eficace, realizează rapid o concentraţie plasmatică mare, doza necesară uzuală fiind deci mult mai mică: 40—60 micrograme. În cazul hemoragiilor transplacentare mari, nu se va depăşi doza de 200 micrograme pe injecţie.

Riscurile terapiei sînt minime: reacţii locale discrete şi ocazionale la administrarea intramusculară, uneori apariţia de anticorpi anti-Gm. Riscul transmiterii hepatitei apare numai la folosirea plasmei sau serului integral.

Contraindicaţiile administrării de imunoglobulină anti-D:

a) femei Rh_0(D) negative *în timpul* sarcinii (riscul prezenţei unui făt Rh pozitiv);

b) femei Rh_0(D) negative cînd copilul este Rh negativ;

c) femei Rh_0(D) pozitive cu Dupozitive deoarece prezintă toleranţă la antigenul Rh_0(D);

d) la nou-născut;

e) la femei Rh_0(D) negative cu anticorpi anti-D prezenţi atestînd un răspuns imun deja perfectat.

6.3.1.2. SERUL ŞI GLOBULINA ANTI-LIMFOCITARĂ

Serul anti-limfocitar este un ser imun heterolog cu activitate antilimfocitară. Partea sa activă este constituită din imunoglobulinele din clasa IgG-7S îndreptate împotriva antigenelor prezente în sau pe limfocite fără a fi specifici acestor celule.

Globulina anti-limfocitară este o fracţiune a serului anti-limfocitar, parţial sau complet purificată.

Scanned with OKEN Scanner

Serul anti-limfocitar utilizat în clinică este preparat prin imunizarea cailor sau caprelor cu celule limfoide provenind de la om. În ciuda purificărilor şi spălărilor repetate, antigenul care se injectează conţine pe lîngă limfocite şi urme de ser sanguin, polimorfonucleare, hematii. De aceea, în serul animalelor imunizate în afara anticorpilor specifici anti-limfocitari apar şi anticorpi nedoriţi (precipitanţi, hemoaglutinanţi, leucoaglutinanţi, antitrombocitari) care sînt răspunzători de unele dintre efectele secundare.

Administrat la om, serul sau globulina anti-limfocitară produce supresia reacţiilor imune mediate de celule: recunoaşterea iniţială a antigenului, reacţiile de tip tardiv, răspunsurile imune secundare, deşi acestea sînt mult mai refractare decît reacţiile primare.

Mecanismele de acţiune sînt neclare şi de domeniul ipotezelor.

Efectul imunosupresiv s-ar putea exercita şi prin învelirea limfocitelor cu anticorpi şi blocarea secundară a receptorilor imunoglobulinici pentru antigen. În acest mod, este împiedicată recunoaşterea antigenului şi implicit, iniţierea răspunsului imun respectiv.

Serul şi globulina anti-limfocitară sînt agenţii imunosupresivi cei mai puternici cunoscuţi.

Aplicarea în transplantarea de organe este astăzi principala lor utilizare deşi există tendinţa de a extinde utilizarea în terapia bolilor autoimune.

În *terapia reacţiei de respingere a homografelor* serul anti-limfocitar se asociază aproape regulat altor mijloace de imunosupresie (prednison, azathioprin) deoarece permite scăderea dozelor şi deci diminuarea riscurilor terapiei. Efectele imunosupresive cele mai bune sînt obţinute prin administrarea de doze relativ mari de ser înaintea sau în timpul expunerii la antigen.

Înaintea administrării serului, bolnavii trebuie chestionaţi şi testaţi pentru sensibilizarea la proteinele de cal. Trebuie efectuate testele cutanate şi cercetată prezenţa de precipitine serice antiproteine de cal. Dacă precipitinele se dezvoltă în titru important, administrarea trebuie oprită folosind în continuare, un ser preparat pe altă specie animală sau să se încerce desensibilizarea.

Calea de administrare este de obicei subcutanată sau intramusculară. Nu se utilizează calea intravenoasă din cauza riscului mare al reacţiilor anafilactice sistemice sau al formării complexelor imune solubile cu efect nefrotoxic cunoscut.

Se începe cu 3—5 zile înaintea intervenţiei, apoi se administrează zilnic timp de 2 săptămîni şi jumătate, la două zile timp de cîte 2 săptămîni, bisăptămînal în următoarele două luni, o dată pe săptămînă în ultima lună. Cantitatea de ser administrată pe doză variază între 1 şi 5 ml în funcţie de titru, conţinutul în proteine heterologe neanticorpice, greutatea subiectului.

O altă schemă propusă este „terapia fulger" cu doze foarte mari dar pe o perioadă scurtă, care ar avea drept obiectiv o distrugere completă şi acută a limfocitelor mici cu viaţă lungă. Imunosupresia indusă ar fi mai puternică iar efectele secundare proprii unei administrări cronice ar fi astfel mult reduse. Pericolul administrării prelungite a serului sau globulinei anti-limfocitare poate fi evitat prin folosirea imunosupresorilor standard (cortizon, antimetaboliţi) după depăşirea perioadei critice. Graţie utilizării serului şi globulinei anti-limfocitare, mortalitatea în primul an după transplantele renale şi hepatice a fost redusă la jumătate.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele adverse. Toxicitatea este de două tipuri: cea inerentă administrării de proteine heterologe şi cea legată de imunosupresia cronică. Toţi bolnavii au febră, durere, eritem, tumefacţii la locul injecţiei. În plus, se pot observa: erupţie eritematoasă, cutanată, prurit, artralgii, edem periorbital, anafilaxie sistemică, boala serului, nefrită prin complexe imune solubile.

Ca efecte secundare tardive trebuie amintite: scăderea rezistenţei la infecţii, virale şi bacteriene, promovarea oncogenezei virale, dezvoltarea de neoplasme.

În clinică terapia *bolilor autoimune* cu ser sau globulină antilimfocitară nu a depăşit încă faza experimentală. El a fost aplicat în lupusul eritematos diseminat în 1969 de către Nossa, Mureşanu, Marcu şi Abrudeanu. Ei au folosit globulina anti-limfocitară preparată pe cal după o metodă originală utilizînd ca antigen celule limfatice prelevate de la cadavru şi conservate prin îngheţare timp de 3 luni. Tratamentul a fost aplicat unui caz sever de lupus eritematos sistemic corticodependent în doze de 0,6 ml/kilocorp. Rezultatele au fost foarte bune: erupţia cutanată ce persistase timp de 2 ani în ciuda unor doze zilnice de 150 u ACTH a dispărut în 16 zile de la începutul tratamentului, la fel şi febra. Dozele de ACTH au fost reduse progresiv la 25 U pe zi, paralel cu ameliorarea clinică. Două întreruperi în administrarea globulinei antilimfocitare au dus la reapariţia erupţiei cutanate şi a febrei. Ca efecte secundare, s-a notat leucopenia cu limfopenie moderată fără semne de toxicitate hepatică sau renală.

Ulterior, Pirofsky şi colaboratorii utilizează globulina antilimfocitară în 2 cazuri de nefrită lupică şi unul de sindrom Goodpasture în asociere cu prednison şi azatioprină.

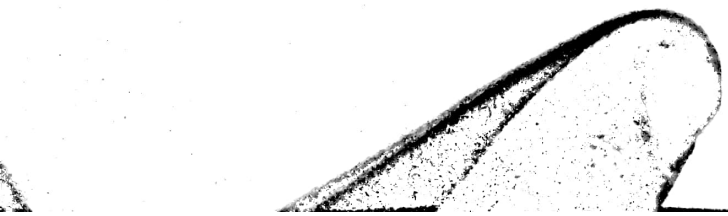
De atunci, globulina anti-limfocitară a fost folosită sub formă de experiment în unele cazuri care nu au răspuns la terapia tradiţională sau la alte metode imunosupresive. Nu există date asupra efectului serului sau globulinei anti-limfocitare administrate singure, neasociate altor imunosupresoare.

6.3.2. CORTICOTERAPIA

Corticoizii îşi exercită efectul imunosupresiv numai dacă sînt administraţi în *doze mari.* În aceste condiţii numărul de limfocite scade pentru perioade lungi. Odată cu depleţia limfocitară are loc şi diminuarea producţiei de autoanticorpi şi celule specific sensibilizate. Corticoizii diminuă atît răspunsul primar cît şi cel secundar dar, întocmai ca şi razele X, îşi exercită efectul optim în imunosupresie dacă sînt administraţi înainte sau concomitent cu antigenul.

În *doze mici*, glucocorticoizii au efect favorabil şi asupra unor răspunsuri autoimune deja instalate graţie efectului lor antiinflamator nespecific (inhibă aderenţa polimorfonucleară la endoteliul vascular alterat, stabilizează membranele lizozomale la acţiunea a variaţi agenţi, împiedicînd eliberarea enzimelor hidrolitice). Efectul lor favorabil în bolile cu componentă autoimună se datoreşte în cea mai mare măsură acestei acţiuni.

Administrarea corticoizilor în bolile autoimune se bazează pe experienţa clinică directă a utilizării lor cu mare beneficiu în aceste afecţiuni încă înainte de a se cunoaşte natura lor imunologică. Instituirea corticoterapiei în acele condiţii clinice în care este implicat un mecanism patogenic autoimun se face



Scanned with OKEN Scanner

numai după epuizarea celorlalte mijloace terapeutice sau dacă gravitatea bolii o impune.

Dintre derivaţii corticoizi sintetici cel mai folosit în clinică este prednisonul. Rezultatele terapiei cu alţi derivaţi sintetici nu sînt superioare celor obţinute cu prednison.

Dozele mari de prednison (60—100 mg şi peste) singurele cu efect imunosupresiv cert au indicaţii restrînse din cauza efectelor secundare: lupusul eritematos diseminat cu leziuni renale rapid evolutive, sindroame nefrotice rebele la tratament, poliartrita reumatoidă rezistentă la alte tratamente, tratamentul rejecţiei acute a grefei.

Dozele medii de prednison (10—60 mg zilnic) nu au efect imunosupresiv, dar produc frecvent remisiuni clinice spectaculoase în foarte multe boli cu componentă autoimună: anemia hemolitică dobîndită, purpura trombopenică idiopatică, hepatita lupoidă, sarcoidoza, lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, dermatomiozita, sclerodermia, colita ulceroasă, boli alergice (astmul bronşic, febra fînului, edemul angioneurotic, rinita alergică, dermatoze etc.). Şi aceste doze produc efecte adverse, de aceea se dau pe perioade scurte, fiind urmate de doze de întreţinere mult mai mici. Diverse scheme terapeutice ca administrarea dozelor mari pe termen scurt, terapia intermitentă, administrarea întregii doze într-o priză unică, încearcă să evite hipercorticismul şi blocarea axului hipotalamic hipofizo-corticosuprarenal.

În prezent, se preferă administrarea îndelungată de *doze mici* aproape fiziologice (6 mg prednison sau alţi corticoizi în doze echivalente; 30 mg cortizon, 25 mg hidrocortizon, 4 mg triamcinolon, 4 mg metilprednison, 0,75 mg dexametazon, 0,60 mg betametazon) deoarece ameliorarea clinică se observă şi la aceste doze fără riscul efectelor secundare.

În terapia bolilor autoimune se foloseşte şi ACTH-ul iar în cazul unei terapii de durată, produsul sintetic Synachten. Avantajele terapiei cu Synachten sînt: nu are efecte secundare digestive, permite dezvoltarea somatică normală a copiilor, induce doar o hipertensiune blîndă, reversibilă, poate fi oprit oricînd şi în mod brusc. Dat fiind însă costul său ridicat, nu poate fi folosit decît în situaţiile în care sînt necesare doze mici, farmacofiziologice.

Criteriul de urmărire a eficienţei terapiei cortizonice în bolile autoimune rămîne urmărirea ameliorării semnelor clinice şi de laborator ale bolii.

Celelalte date privind farmacofiziologia, indicaţiile, contraindicaţiile, riscurile terapiei cortizonice vor fi prezentate într-un capitol special destinat corticoterapiei în general.

6.3.3. DROGURILE IMUNOSUPRESIVE

Nu sînt substanţe noi ci în cea mai mare parte medicamente vechi cu efect antineoplazic. Această acţiune se datoreşte influenţei ce o exercită asupra acizilor nucleici în diferite etape ale metabolismului lor. Deoarece celulele neoplazice şi cele ale sistemului limfatic sînt caracterizate printr-o proliferare celulară rapidă şi deci un metabolism foarte activ al acizilor nucleici este uşor de înţeles, de ce tocmai aceste celule sînt în mod deosebit ţinta drogurilor antineoplazice. Este desigur tentant a ne întreba dacă nu cumva rezultatele bune din neoplazii se datoresc nu atît efectului lor citotoxic /citostatic ci mai degrabă imunosupresiei.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea antineoplazicelor în terapia bolilor autoimune are același obiectiv: redobîndirea toleranței la antigenii autologi. Schwartz a elaborat o teorie care, deși necesită încă verificări suplimentare, oferă o explicație a mecanismului prin care drogurile antineoplazice ar putea acționa.

Se presupune că antigenul incriminat în declanșarea răspunsului autoimun recrutează o clonă de celule limfatice care este activată la o dediferențiere și diviziune rapidă. Din cauza sintezelor foarte active de acizi nucleici aceste celule devin în mod particular sensibile la drogurile antineoplazice în comparație cu celulele vecine neangajate în răspunsul imun. Distrugerea prin substanțele antineoplazice a unui număr de celule imunologic competente angajate sau neangajate, creează autoantigenului declanșant condiția de a deveni paralizant (paralizie imunologică): exces de autoantigen în comparație cu numărul mic de celule imunologic competente aflate la dispoziție.

Întrucît imunosupresia se exercită cu precădere asupra unor clone în diviziune activă, sensibile la agenții antineoplazici și nu asupra clonelor „hibernante", pericolul unei supresii imunologice totale nu pare serios. Există dovezi experimentale că imunitatea dobîndită anterior terapiei persistă și după utilizarea drogului.

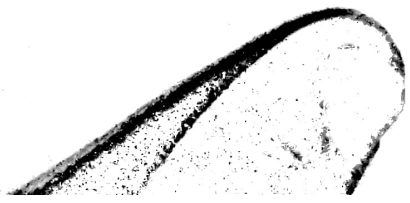
Dameshek și Schwartz, în 1960, sînt primii care folosesc un antimitotic și anume 6-mercaptopurină în terapia unei boli autoimune (lupusul eritematos diseminat). În prezent, cel mai utilizat drog este *azatioprina* (Imuran, Imurel), un derivat de 6-mercaptopurină. Din lista lungă a drogurilor antineoplazice sînt alese acelea pentru care există deja o experiență suficientă de aplicare în clinică: azatioprină, ciclofosfamidă, metotrexat, clorambucil, 6-mercaptopurină, 6-tioguanină. În acest mod, efectele secundare pot fi mai ușor controlate. Mecanismul de acțiune al acestor substanțe, farmacologia efectelor adverse și lista lor completă vor fi prezentate în capitolul destinat drogurilor antineoplazice.

În prezent, terapia imunosupresivă cu antineoplazice a depășit stadiul experimental. Succesele ei în terapia unor boli autoimune, au impus-o în practica clinică. De acest tratament au beneficiat: purpura trombocitopenică idiopatică, anemiile hemolitice autoimune, lupusul eritematos diseminat, artrita reumatoidă, sindromul nefrotic, glomerulonefritele proliferative, colita ulceroasă, hepatita cronică activă. Terapia antineoplazică se instituie numai dacă corticoterapia nu dă rezultate sau este contraindicată. Ea poate fi asociată corticoterapiei.

Dozele de atac se individualizează pentru fiecare caz în parte dar în general sînt aceleași cu cele folosite în neoplasme.

Azatioprina, cel mai utilizat drog imunosupresiv, se administrează în doză de 2,5—5 mg/kilocorp. Asocierea ei cu prednison sau ACTH duce la scăderea dozelor pentru ambele droguri și deci diminuarea efectelor toxice. Alternarea azatioprinei cu metotroxatul sau ciclofosfamida, deși recomandată de unii autori, nu este în principiu necesară, decît în caz de efecte toxice.

Dozele de întreținere se instituie atunci cînd s-a produs ameliorarea clinică sau la apariția efectelor toxice. Ele reprezintă jumătate sau un sfert din doza de atac. Testele imunologice nu pot servi drept criteriu de conducere a tratamentului imunosupresor deoarece ele rămîn adesea alterate în ciuda ameliorării clinice evidente. Dealtfel, la dozele folosite în clinică drogurile antineoplazice ar avea mai degrabă un efect antiinflamator nespecific decît unul imunosupresiv.



Scanned with OKEN Scanner

Durata tratamentului depinde de tabloul clinic și efectele secundare. Dacă nu apar efectele secundare, tratamentul trebuie continuat 2-3 luni, uneori chiar peste 1 an, abia în acest timp putîndu-se aprecia succesul sau insuccesul terapiei.

Sistarea tratamentului poate fi încercată la completa remisiune clinică și umorală, uneori și imunologică a bolii.

Tratamentul trebuie administrat în mod continuu fără pauze. Tratamentul discontinuu s-a demonstrat că este mai puțin eficace în imunosupresie, dar are aceleași efecte toxice ca în cazul unei administrări continue.

Instituirea terapiei imunosupresive cu droguri antineoplazice trebuie să se facă numai în spital. După 3—4 săptămîni apar semnele unor eventuale reacții adverse. Dacă în acest interval nu apar efecte toxice care să impună sistarea administrării drogului, atunci tratamentul poate fi continuat ambulatoriu cu condiția unui control clinic și hematologic săptămînal sau bisăptămînal. Este de preferat ca tratamentul de atac să se facă în spital sub control medical riguros. După instalarea ameliorării clinice, se trece la doza de întreținere ce poate fi administrată ambulator cu aceleași precauții.

6.3.4. SPLENECTOMIA

Splenectomia ca mijloc de imunosupresie este o metodă adjuvantă cu rezultate slabe și discutabile.

Rolul splinei în răspunsul imun este incontestabil, îndeosebi în condițiile administrării antigenului pe cale intravenoasă. Macrofagele splenice captează antigenul din circulație. Urmează apoi producția locală de limfocite mici sensibilizate și de anticorpi circulanți.

La om, ca și la alte specii (maimuță, șobolan, pui de găină), splenectomia determină o întîrziere a răspunsului imun primar, dacă antigenul a fost administrat în doză joasă și anterior splenectomiei. Acest efect nu se observă în cazul dozelor mari de antigen, sau cînd se folosesc imunogeni foarte puternici.

Efectul imunosupresiv al splenectomiei în clinica umană este mai degrabă teoretic decît probat practic. Prin splenectomie se îndepărtează o sursă importantă de limfocite mici sensibilizate dar și un focar important de fagocitoză și citoliză.

Eficiența splenectomiei în transplantele de rinichi și mai ales în bolile autoimune, se apreciază mai ales pe baza rezultatelor clinice, din lipsa unor teste imunologice adecvate de investigare a răspunsului autoimun celular și umoral.

Nu există date convingătoare care să ateste că splenectomia ar crea condiții favorabile pentru scăderea dozelor la restul terapiei imunosupresive.

Indicațiile splenectomiei ca mijloc de imunosupresie sînt următoarele:

a) Împiedicarea respingerii unui al doilea transplant renal. Splenectomia se efectuează în acest caz cu ocazia îndepărtării grefei netolerate sau în timpul operației de retransplantare. Splenectomia nu prelungește supraviețuirea grefelor primare.

b) Boli în care este implicat un mecanism autoimun. Eficiența splenectomiei în cazul retransplantului, adică în situația unui răspuns imun perfectat, justifică utilizarea ei și în bolile autoimune. Și în aceste condiții ne aflăm în fața unui răspuns autoimun secundar din cauza persistenței autoantigenului

Scanned with OKEN Scanner

declanşant. *Purpura trombocitopenică idiopatică şi unele anemii hemolitice autoimune* au beneficiat de splenectomie încă înainte de a se cunoaşte efectul imunosupresiv al acestui mijloc terapeutic.

Splenectomia a fost recomandată de Fodor şi colaboratorii în *hepatita cronică*, pornind de la ideea că splina ar avea un rol important în permanentizarea leziunilor hepatice prin producerea de limfocite mici sensibilizate şi autoanticorpi cu ţintă — ficatul. Splenectomia în hepatita cronică îşi exercită efectul favorabil probabil şi prin alte mecanisme: suprimarea efectului ei asupra măduvei hematopoietice, împiedicarea stocării şi distrugerii locale a elementelor figurate,

De splenectomie ar beneficia hepatitele cronice splenomegalice cu hipersplenism şi hepatitele cronice cu modificări imunologice evidente, dar care nu prezintă semne de activitate şi de hipertensiune portală. Selecţionarea cazurilor pentru splenectomie şi alegerea momentului operator se va face cu mult discernămînt, avînd mereu în minte şi cîntărind şi riscul intervenţiei chirurgicale. Înainte şi după intervenţia chirurgicală, se indică administrarea de corticoizi.

6.3.5. RADIOTERAPIA

A fost primul mijloc imunosupresiv utilizat. În prezent, alte mijloace imunosupresive i-au luat locul, limitîndu-i mult indicaţiile, dar fără a o exclude complet.

Bolile autoimune au beneficiat de radioterapie înainte de a li se cunoaşte patogenia autoimună şi înainte de a se bănui efectele imunosupresive ale radioterapiei. Transplantele de organe au determinat introducerea radioterapiei în clinică cu scopul de a împiedica respingerea grefei de către gazdă.

Radioterapia îşi exercită efectul imunosupresiv printr-un mecanism specific de distrugere a limfocitelor mici angajate, sau neangajate într-un răspuns imun specific şi blochează mecanismele efectorii prin acţiunea sa antiinflamatorie nespecifică.

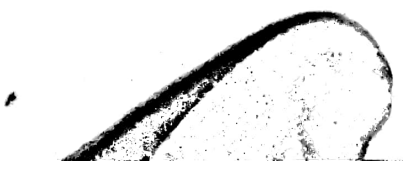
Limfocitele mici prezintă radiosensibilitatea maximă înainte de a se stabili contactul cu antigenul. După acest moment, în perioada de diferenţiere şi proliferare, radiosensibilitatea limfocitelor scade notabil.

Din acest motiv, unii autori recomandă ca radioterapia să se administreze cu 24 de ore înainte de transplantare. Rezultatele clinice arată însă că radioterapia este utilă şi după declanşarea răspunsului imun, adică după declanşarea reacţiei de respingere a homografei sau în bolile autoimune, deja declarate pe plan clinic.

Efectul favorabil al radioterapiei s-ar datora nu numai acţiunii lor asupra limfocitelor, ci şi asupra macrofagelor.

În afara razelor X, în clinică se mai folosesc razele beta şi razele gama.

În prezent, *radioterapia locală* este mai utilizată, fiind indicată în *transplante*, în momentul cînd se declanşează reacţia de respingere, deci tardiv, şi într-un număr de *boli autoimune de organ* (sindromul Mikulicz-Sjögren, tiroidita Hashimoto, miastenia gravis, artrita reumatoidă, hipertiroidie). Deşi se cunoaşte că limfocitele mici sînt mai puţin sensibile după angajarea lor în răspunsul imun, radioiradierea locală este eficace şi în aceste situaţii. Demonstrarea agresiunii de tip imunologic (infiltrarea organului ţintă cu limfocite



mici) constatată la puncția bioptică va trebui să preceadă instituirea radioterapiei locale.

În *sindromul Mikulicz-Sjöegren* se iradiază parotidele cu cîte 100—200 r, pe fiecare glandă și glandele lacrimale cu cîte 150 r. *Tiroidita Hoshimoto* a beneficiat de doze de 1 500 r. În *miastenia gravis fără timom* se iradiază timusul cu 1 200—2 000 r și principalele grupe musculare afectate (musculatura facială, oculară, faringiană, a extremităților).

În *poliartrita reumatoidă* se iradiază articulațiile afectate cu doze mici antiinflamatorii, cu efect imunosupresiv incert. În prezent, se folosesc cu bune rezultate izotopii radioactivi administrați intraarticular (sinoviorteza).

Doza totală menționată este eșalonată pe o perioadă de 25—35 zile. Controlul hematologic bisăptămînal este obligatoriu.

Iradierea locală poate fi practicată și prin iradiere centrată pe splină, timus și principalele grupe ganglionare.

Izotopii radioactivi au fost folosiți pe cale generală în cazul hipertiroidiei, realizînd o veritabilă tiroidectomie chimică. Efectul favorabil se explică prin distrugerea epiteliului glandular și, odată cu el, poate, și a antigenului tiroidian microzomal care întreține producerea de LATS, un autoanticorp din clasa IgG cu efect stimulator asupra tiroidei.

Iradierea totală, extracorporeală și limfografia radioactivă nu sînt folosite în prezent ca mijloace de imunosupresie.

Radioterapia este astăzi folosită în asociere cu alte mijloace imunosupresive, fiind un adjuvant prețios terapeutic.

6.3.6. TIMECTOMIA

Există mai multe observații clinice și experimentale care sugerează existența unor relații între modificări anatomice ce apar în timus și suferințe în care este implicat un mecanism autoimun. Din acest motiv s-a încercat să se atribuie timusului un rol în inducerea toleranței la antigeni proprii. În acest sens, este cunoscută „teoria selecției clonale" emisă de Burnet, potrivit căreia antigenii proprii acționează în perioada embrionară asupra celulelor precursoare din timus selectînd clone care ar putea fi agresive asupra antigenelor autologi. Acestea ar fi celule mutante apărute în timus din cauza mitozelor extrem de rapide, care au loc în acest organ. Ele sînt însă distruse, dobîndindu-se astfel toleranță la antigenii proprii. Ipoteza lui Burnet nu a fost însă demonstrată în ciuda unor lucrări experimentale extensive.

După teoria lui Miller și Osoba, în cazul unui sistem imun timodependent defectiv, există o susceptibilitate deosebită la infecții. Ca urmare a acestui fapt ar apare leziuni însoțite de hiperplazii limforeticulare care duc în final, la boli autoimune.

În cazul bolilor autoimune, s-a constatat frecvent afectarea timusului: dezvoltarea în timus de centrii germinativi, infiltrație limfatică a porțiunii medulare a glandei, apariția de tumori timice benigne sau maligne (timoame).

Există un mare număr de afecțiuni care se însoțesc de modificări histopatologice în timus. În cîteva din ele, asociate de obicei cu timoame, s-a încercat timectomia în scop terapeutic: miastenia gravis, anemia aregenerativă, agamaglobulinemia primară dobîndită a adultului, anemia hemolitică, autoimună, purpura hiperglobulinemică, lupusul eritematos diseminat, sindromul Cushing.

Scanned with OKEN Scanner

Miastenia gravis rămîne deocamdată singura boală în care modificările din timus sînt strîns legate de manifestările autoimune. Leziunea produsă în timus eliberează o substanță hormonală — timina, care produce blocajul neuromuscular. Deşi ameliorarea clinică apare deseori după timectomie, intervenția nu este urmată invariabil de vindecarea miasteniei, ci doar de ameliorarea fenomenelor miastenice, bolnavii devenind mai sensibili la drogurile anticolinesterazice.

Pentru restul bolilor autoimune tratate prin timectomie, numărul prea mic de cazuri nu permite generalizări.

Cunoscînd asocierea dintre bolile autoimune şi timoame sau hiperplazii timice, precum şi posibilitatea acestor modificări timice de a antrena manifestări autoimune, rezultă ca o concluzie practică necesitatea de a căuta în mod activ leziunile timice în cazul bolilor autoimune, pentru a putea aprecia de la caz la caz oportunitatea timectomiei.

6.3.7. DRENAJUL CANALULUI LIMFATIC TORACIC

Drenarea canalului limfatic are un triplu scop: imunosupresia, restabilirea homeostaziei prin dializa extracorporeală a limfei şi obținerea limfocitelor umane necesare preparării serului anti-limfocitar.

Imunosupresia se obține prin drenarea la exterior a limfocitelor. Drenajul canalului limfatic scade numărul absolut de limfocite mici cu viață lungă, depăşind capacitatea de regenerare a limfocitelor de către organele hematopoietice şi blochează recirculația lor hemolimfatică. În această nouă situație, autoantigenii analogi care în alte condiții ar fi fost imunogeni, produc paralizia imunologică prin exces de antigen, se realizează deci toleranță imunologică.

Efectul acestei limfopenii este diminuarea importantă a reacțiilor imune mediate prin celule şi absența răspunsului imun primar.

În prezent, principala utilizare a drenajului canalului limfatic este în transplantul renal, unde s-au raportat succese în prevenirea fenomenului de respingere. Se începe cu 3—7 zile înaintea intervenției chirurgicale, fistula se menține cît mai mult posibil, iar supernatantul rezultat după îndepărtarea limfocitelor se reinjectează pe cale intravenoasă. Totdeauna se asociază şi celelalte mijloace de imunosupresie.

Alte utilizări ale drenajului limfatic sînt: dializa limfatică extracorporeală la bolnavii cu uremie, în tratamentul cirozei hepatice cu ascită şi hipertensiune portală, tratamentul insuficienței cardiace congestive ireductibile, tratamentul leucemiei limfatice cronice.

Deocamdată această metodă nu a fost extinsă la terapia bolilor autoimune.

6.4. PRACTICA IMUNOSUPRESIEI TERAPEUTICE

Terapia imunosupresivă are în prezent două indicații precise: transplantele de organe şi boli în care este implicat un mecanism autoimun.

În transplante, selecția adecvată a donatorilor compatibili diminuă mult riscul respingerii. În această situație imunosupresia încearcă să atenueze sau să întîrzie un răspuns imun primar.

În bolile autoimune, terapia imunosupresivă are drept obiectiv atenuarea unui răspuns imun deja perfectat.

Scanned with OKEN Scanner

Deocamdată indicația în clinică a unei terapii imunosupresive poate fi făcută în termeni destul de generali și anume:

a) Cînd sîntem siguri că ne aflăm în fața unei suferințe în care este implicat un *mecanism autoimun*. Acest mecanism trebuie însă să fie neapărat *cauza de boală* sau de *cronicizare* a ei. Or, acest lucru este și astăzi dificil de apreciat. Există totuși cîteva indicii care sugerează prezența unui mecanism autoimun: o anumită predispoziție genetică, fiind afectate de obicei femei tinere între 20—30 de ani, sau peste 50 de ani, în organul afectat există leziuni caracteristice (prezența de imunocite, complexe imune, centri germinativi, complement fixat, fibroză), în serul sanguin se poate demonstra hipergamaglobulinemia policlonală, rareori monoclonală, prezența de autoanticorpi, scăderea titrului complementului.

Dar nu orice manifestare de acest tip (de exemplu factorul antinuclear, factorul reumatoid) este cauză de boală sau de cronicizare. Ea poate fi rezultatul leziunii, nu cauza ei, reprezentînd un *factor asociat*, fără semnificație. În această situație terapia imunosupresivă nu este indicată (de exemplu: modificări autoimune secundare infarctului miocardic sau pulmonar).

b) Cînd ne aflăm în fața unor *boli presupuse autoimune* ce nu au răspuns la terapia convențională, sau răspund numai la doze mari (de pildă cortizon) la care se dezvoltă reacții adverse, sau pentru care există contraindicații absolute.

Ca tactică generală mijloacele de imunosupresie se introduc secvențial: inițial, corticoterapia și apoi drogurile imunosupresive (antineoplazicele), eventual radioterapia; abia apoi se face apel la manevre chirurgicale (splenectomie, timectomie, drenaje de canal limfatic); serul și globulina anti-limfocitare se folosesc deocamdată sporadic, ca terapie eroică, de excepție.

c) *Boli cu patogenia necunoscută* în care mijloacele de imunosupresie s-au dovedit eficace: de exemplu psoriazis, sarcoidoza.

d) *Boli de colagen* de tipul lupusului, dermatomiozitei, artrita reumatoidă ce se dezvoltă exploziv la *copii*, prezentîndu-se sub forme grave. În aceste cazuri nu poate fi administrat cortizonul căci el aduce grave tulburări de creștere și dezvoltare. Astăzi aceste afecțiuni la copil sînt stăpînite prin imunizări și alte mijloace de imunosupresie. În tabelul 6.IV sînt menționate principalele afecțiuni în care s-a încercat un tratament imunosupresiv.

Tabelul 6.IV

Boli în care s-a încercat tratament imunosupresiv

Boli digestive:	Colita ulceroasă, enterita regională, *hepatita cronică activă*
Boli hematologice:	Anemia hemolitică autoimună, purpura trombocitopenică idiopatică, prezența de anticoagulanți circulanți (factor anti-VIII)
Boli renale:	*Sindromul nefrotic la copil*, glomerulonefrita cronică, glomerulonefrita hipocomplementară cronică, nefrita lupică, determinarea renală în cadrul granulomatozei Wegener
Boli neurologice:	Scleroză multiplă, miastenia gravis, sindromul Guillain-Barré, polineuropatie acută
Boli de colagen:	Artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, dermatomiozita
Alte boli:	Hipertrofia miocardică idiopatică, boala Beçhet, hemosideroza pulmonară idiopatică, uveita, iridociclita, eczema atopică, purpura hiperglobulinemică, pyoderma gangrenosum, boala Goodpasture, sindromul Reiter, pemfigus, alveolita fibrozantă, psoriazis, sarcoidoza.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia imunosupresivă *nu trebuie instituită* în următoarele situaţii:

a) Boli autoimune ce răspund la terapia tradiţională;

b) Boli autoimune în care terapia substitutivă este mai avantajoasă decît cea imunosupresivă din cauza toxicităţii ei. Este cazul anemiei „pernicioase". Addison-Biermer, ce răspunde excelent la vitamina B_{12}, atrofia corticosuprarenală autoimună bine controlată de substituţia cu cortizon, sau boala Hashimoto ce beneficiază şi ea de substituţia prin hormoni tiroidieni.

c) Boli atopice în care mijloacele imunosupresive ar da tulburări mai mari ca boala de bază.

Aprecierea eficienţei mijloacelor de imunosupresie în clinică se face pe baze clinice şi de laborator;

a) Urmărirea răspunsului clinic la tratament este cel mai uzual criteriu de eficienţă deşi adesea foarte subiectiv apreciat;

b) Cercetarea ameliorării manifestărilor de tip autoimun în organul ţintă în cursul tratamentului şi după terminarea lui. Aceasta se realizează prin puncţie biopsie (atunci cînd este posibilă) cu cercetarea pe cupele histologice a imunocitelor, complexelor imune, complementului;

c) Dozarea complementului seric care trebuie să crească;

d) Determinarea hematologică bisăptămînală pentru toxicitate;

e) Testele funcţionale imunologice multe la număr, laborioase, nu au intrat încă în practica clinică curentă. Testele păcătuiesc prin aceea că explorează un răspuns imun, în general, nu răspunsul autoimun implicat în boala dată.

Menţionăm un fapt deosebit de important şi anume că manifestările imunologice ce însoţesc clasic bolile autoimune (de exemplu factorul reumatoid, factorul antinuclear) sînt în mod nesemnificativ influenţaţi de terapie şi nu pot constitui un criteriu de urmărire a eficienţei terapiei.

Chiar şi cu această preţioasă achiziţie terapeutică, beneficiul bolnavului este adesea foarte mic.

Rezultatele modeste, uneori *insatisfacţiile*, *eşecurile* oferite de această terapie pot avea următoarele explicaţii:

a) este nespecifică, cu excepţia utilizării de globulină anti-D;

b) nu cunoaştem mecanismul autoimun ce operează în fiecare caz în parte. Se pot întrevedea succese în cazul în care se va putea reuşi, în viitor, alegerea tipului de imunosupresor în funcţie de particularităţile procesului autoimun;

c) nu cunoaştem exact mecanismul de acţiune al mijloacelor imunosupresive pentru a şti cu precizie în ce moment al bolii trebuie administrate;

d) mijloacele imunosupresive la dozele folosite în clinică nu sînt imunosupresive ci cel mult imunodepresive. Acţiunea lor principală pare a fi cea antiinflamatorie nespecifică interferînd cu mecanismele efectorii ale injuriei imunologice, nu cu etapele răspunsului autoimun propriu-zis;

e) chiar şi la dozele mici utilizate, apar numeroase reacţii adverse (depresiune medulară, infecţii, potenţial teratogen şi oncogen, toxicitate hepatică, nervoasă, gastro-intestinală, fibroze pulmonare), ce limitează mult utilizarea lor;

Scanned with OKEN Scanner

f) nu putem acționa asupra fazei inductive a unui răspuns autoimun, ci sîntem puși în situația de a supresa un răspuns autoimun deja perfectat a cărui sensibilitate la tratament este mult mai mică. Ea s-ar putea realiza, dar cu prețul ridicării dozelor la niveluri toxice.

Pentru a obține beneficiu este în general nevoie de un tratament de durată (cîteva luni).

Terapia imunosupresivă nu este încă „standardizată", fiecare autor folosind-o după o schemă proprie. De aceea și aprecierea rezultatelor este foarte dificilă. Timpul va sedimenta cunoștințele noastre asupra imunosupresiei terapeutice în ceea ce privește indicațiile, momentul, doza, calea, ritmul administrării și efectele secundare.

Scanned with OKEN Scanner

7. MEDICAŢIA TONICARDIACĂ

Prof. dr. doc. A. MIHAIL

Progresele realizate în ultimele 3-4 decade, privind cunoaşterea fiziologiei muşchiului cardiac, a mecanismelor fiziopatologice implicate în insuficienţa cardiacă (de etiologii variate), ca şi a farmacologiei, farmacocineticii şi biodisponibilităţii drogurilor utilizate în susţinerea cordului insuficient au modificat mult modul nostru de a înţelege şi aplica terapia insuficienţei cardiace.

În fond insuficienţa cardiacă, stadiu final al oricărei cardiopatii, reprezintă o alterare a funcţiei muşchiului cardiac, a capacităţii sale contractile, ce duce la un debit inadecvat (scăzut) faţă de necesităţile metabolice ale organismului într-un moment dat. Ţinînd seama de acest concept ce defineşte insuficienţa cardiacă, rezultă că orice drog care are capacitatea de a îmbunătăţi contracţia miocardului şi/sau de a restabili un debit cardiac adecvat poate fi considerat ca un agent terapeutic al insuficienţei cardiace.

Debitul cardiac este strîns legat de debitul bătaie sau debitul sistolic, care la rîndul său depinde pe de o parte de *capacitatea contractilă* a miocardului, pe de alta de ceea ce se cunoaşte sub numele de *pre-sarcină* şi *post-sarcină*. Pre-sarcina, reprezentată de gradul de întindere a fibrelor miocardice la finele diastolei, este dependentă de întoarcerea venoasă şi de complianţa ventriculară. Creşterea întoarcerii venoase, în cazul insuficienţei cardiace, nu mai reprezintă un mecanism de adaptate ci unul agravant, generînd edemul pulmonar acut, sau congestia hepatică, şi apariţia edemelor periferice. Toate drogurile ce scad pre-sarcina, adică întoarcerea venoasă — în speţă diureticele, ca şi unele vasodilatatoare predominînd în special pe sistemul venos, sînt utile în terapia raţională a insuficienţelor cardiace.

Post-sarcina, reprezentată de rezistenţa vasculară periferică crescută, este un element care se opune ejecţiei ventriculului stîng şi care accentuează, cînd este crescută, gradul de insuficienţă cardiacă.

Drogurile vasodilatatoare diminuînd tonusul venos, dar mai ales scăzînd rezistenţele vasculare periferice, scad post-sarcina ventriculară stîngă şi contribuie la creşterea debitului sistolic, ameliorînd astfel debitul cardiac. Utilizarea vasodilatatoarelor apare deci logică în terapia insuficienţei cardiace.

Terapia ştiinţifică a insuficienţei cardiace presupune o bună cunoaştere a farmacologiei drogurilor utilizate în acest scop, adică a *agenţilor inotropi*,

ca și *a agenților vasodilatatori*, care scăzînd post-sarcina, ameliorează debitul bătaie.

A. *Agenți sau droguri cu acțiune inotrop pozitivă*
   1. Glucozizii cardiotonici
   2. Xantinele metilate
   3. Glucagonul
   4. Aminele simpatomimetice.

B. *Agenți sau droguri vasodilatatoare ce scad post-sarcina*
   1. Nitroglicerina
   2. Nitroprusiatul de sodiu
   3. Phentolamina.
   4. Prazosinul (Minipress)

7.1. GLUCOZIZII CARDIOTONICI

Dintre drogurile inotrop pozitive, glucozizii cardiotonici sînt cei mai bine cunoscuți, atît din punct de vedere chimic, farmacologic cît și terapeutic.

Au fost extrași din plante din genul *Digitalis*, *Strophantus* și *Scilla maritima*, din punct de vedere chimic fiind heteroside.

Un heterosid cuprinde o parte osidică în poziția 3, formată din una sau mai multe molecule de zahăr (glucoză, gitoxoză, digitaloză, cimaroză etc.), *o parte steroidică*, denumită aglicon sau genină și *un ciclu lactonic* alfa-beta butenolid ori un *ciclu hexagonal* în poziția 17.

Responsabilă de acțiunea cardiotonică este genina, însă ca atare este inactivă. Gruparea lactonică este strict necesară pentru a se manifesta acțiunea cardiotonică, care la rîndul său este potențată de un grup hidroxil la C_{14} și de lanțul osidic la C_3.

Heterosidele cardiotonice se divid în 2 mari grupe, după cum în poziția 17 legătura se face cu un ciclu pentagonal sau hexagonal. Astfel în prima even-

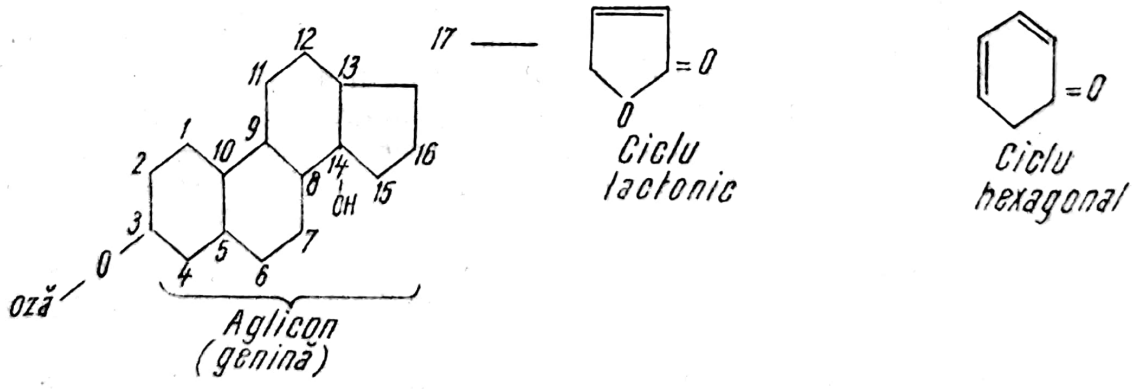


Fig. 7.1. — Heterosid sau glucosid cardiotonic

tualitate vorbim de *heteroside cardiotonice* cu nucleu butenoid sau *cardenolide*, iar în cea de a doua eventualitate, de heteroside cardiotonice cu nucleu hexagonal, sau *scilladienolide*.

Scanned with OKEN Scanner

Cardenolidele. Se cunosc astăzi peste 40 de glucozizi extraşi din speciile de Digitalis. Clinicienii beneficiază în prezent de o gamă largă, dintre care cei mai utilizaţi sînt: *digitalina* (digitoxina), *digoxina*, *acetil digitoxina* şi *acetildigoxina*, *beta-metil digoxina*, *16-formil-digitoxina*, *lanatosidul C.*

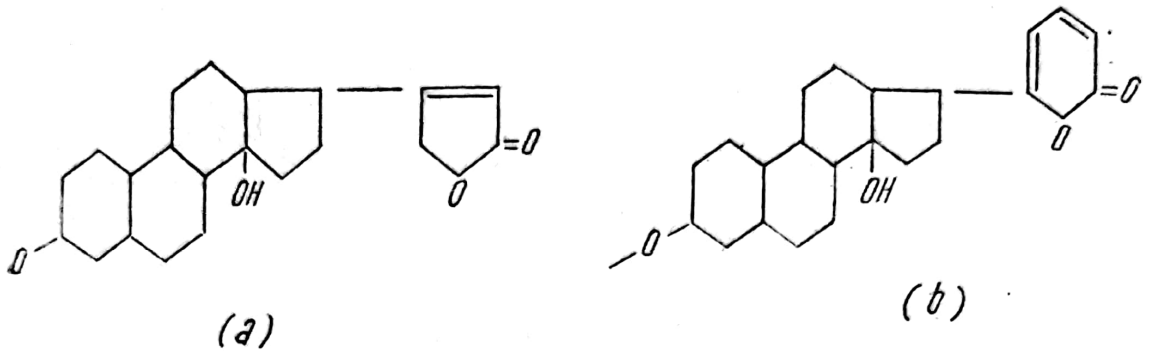


Fig. 7.2. — Heterosid cardenolid (a) şi heterosid scilladienolid (b).

Din speciile de Strophantus Kombe şi Strophantus Hispidus s-a obţinut strofantina, iar din Acochantera Ouabaïo şi din Strophantus Gratus s-a obţinut *Ouabaina.*

Structura chimică a acestor heteroside este asemănătoare, fiind cardenolide, însă diferă între ele prin numărul de hidroxili şi tipul de zahăr din poziţia 3 (v. fig. 3). Se acordă mare atenţie numărului de hidroxili, deoarece cu cît numărul acestora este mai mic, cu atît glucozidul este mai lipofil, pe cînd un număr crescut de hidroxili ataşaţi la heterosid îl fac mai hidrofil. Gradul de lipofilie determină absorbţia intestinală a respectivului glucosid cardiotonic.

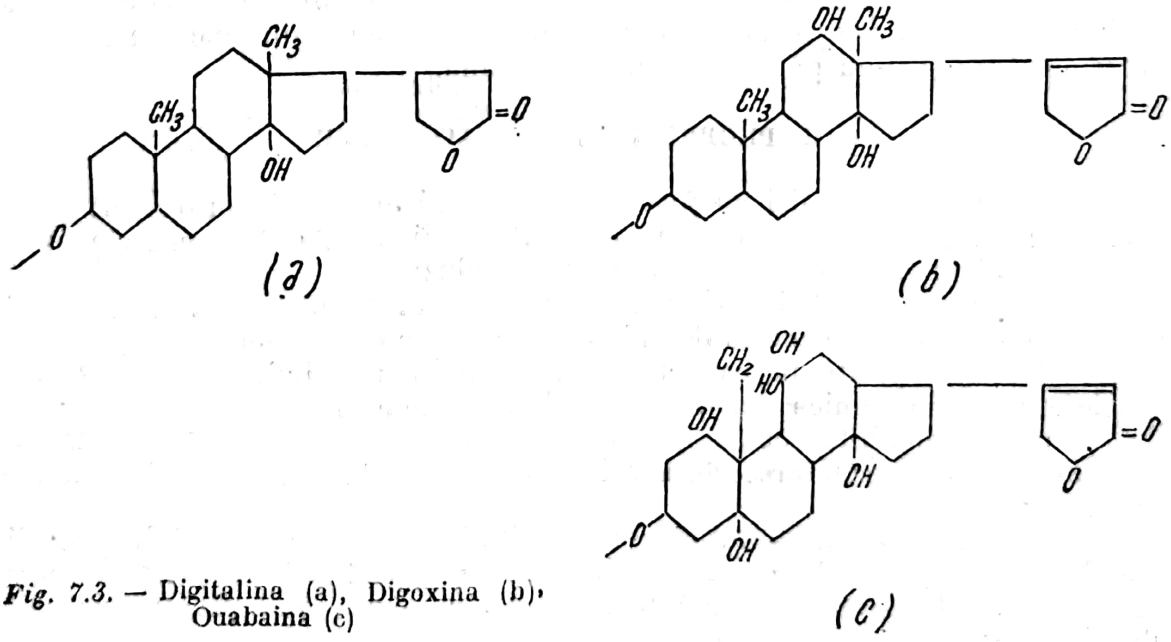


Fig. 7.3. — Digitalina (a), Digoxina (b), Ouabaina (c)

Menţionăm că în anul 1929, din planta Convallaria majalis s-a extras un glucozid cristalizat, cu acţiune cardiotonică, *Convallotoxina* (Karrer). Acesta nu s-a impus în terapeutică, deşi formula chimică este foarte interesantă, genina fiind asemenea K Strofantosidului.

Scanned with OKEN Scanner

Scilladienolidele. Din Scilla maritima, Stoll și colab. au extras un heterosid pe care l-au numit Scillarenul A (fig. 4), care este un cardiotonic minor și care nu s-a impus în terapeutică, deși mult timp a fost utilizat în insuficiențele cardio-renale, dat fiind și efectul său diuretic.

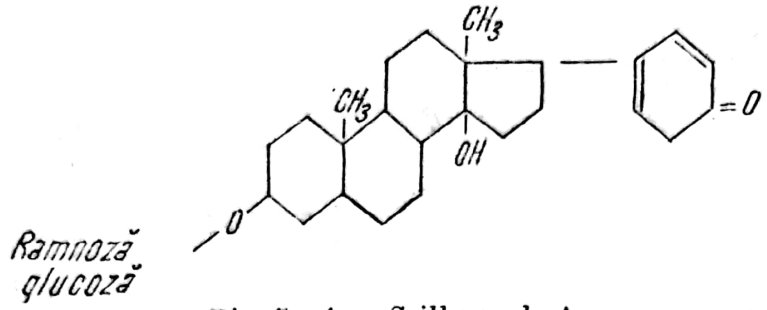


Fig. 7—4. — Scillarenul A.

Terapia cardiotonică continuă să fie dominată de glucozizii obținuți din diferitele specii de Digitalis și Strophantus, deși s-au făcut încercări și cu alți glucozizi (Scillarenul A și Convallotoxina).

În ultimele 2 decade s-a încercat izolarea și obținerea în stare cristalină de *alcaloizi din Voacanga africana*, *Tabernathe iboga* sau din *Erythrophleum guineense*, *Erythrophleum couminga*, sau *Erythrophleum ivorense.*

Astfel s-au obținut *voacangina* și *sulfatul de voacamină*, *ibogaina*, *casaina* și *cassaidina*, *ivorina și sulfatul de ivorină*, *coumingina.* Pînă în prezent s-au acumulat o serie de date, cum ar fi: *voacangina* are efecte cardiotonice comparabile cu ale digitalei (digitoxinei), pe cînd *ivorina* este de 120 ori mai puternică decît aceasta din urmă, iar *sulfatul de voacamină* s-a dovedit a fi un cardiotonic minor. Acești alcaloizi cu efecte cardiotonice sînt încă în fază de experimentare și n-au pătruns în clinica umană.

7.1.1. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Glucozizii cardiotonici au fost experimentați atît în laborator cît și în clinica umană, iar în prezent s-au acumulat suficiente date pentru a avea concluzii valabile. Iată cîteva din aceste concluzii:

— glucozizii digitalici produc efecte diferite în funcție de tipul de glucozid utilizat și în funcție de specia de animal pe care s-a experimentat;

— datele obținute în experimentul pe animal trebuie confruntate cu datele obținute în clinica umană, nefiind valabile à priori și pentru om;

— unele diferențe, chiar importante, constatate la diferite specii de animale și la om se datoresc în special metabolismului diferit al glucozizilor digitalici;

— acțiunea clinică a unui glucozid digitalic depinde de: calitățile proprii ale glucozidului, gradul de absorbție intestinală, modul de fixare de proteinele plasmatice, calea (tipul) de metabolizare și eliminare, adică practic vorbind de viteza și durata de acțiune.

1. *Acțiunea inotrop pozitivă.* Acțiunea de creștere a forței de contracție a miocardului a fost cunoscută încă de mult timp, demonstrată inițial prin cinematografierea mișcărilor cardiace, apoi pe mușchiul papilar izolat, atît la animal cît și la om (Loubatières, 1950, pe cei condamnați la moarte prin

decapitare) şi tradusă prin creşterea dP/dt şi Vmax. Datorită acestui fapt se realizează o scurtare a perioadei de contracţie isovolumetrică, o alungire a timpului de umplere diastolică şi o creştere a volumului sistolic.

Mult timp s-a afirmat că această acţiune nu se exercită decît asupra muşchiului cardiac în insuficienţă, însă în urma observaţiilor şi cercetărilor experimentale ale lui Braunwald şi colab. se acceptă că acţiunea inotropă a glucozizilor tonicardiaci se exercită şi asupra cordului normal. Efectul inotrop pozitiv s-ar datora creşterii Ca^{++} în interiorul fibrei cardiace, facilitînd astfel cuplajul excitaţie-contracţie. Glucozizii tonicardiaci ar facilita eliberarea Ca^{++} la nivelul reticulului sarcoplasmatic, sau pătrunderea sa prin membrana celulară.

Se consideră efectul inotrop pozitiv al glucozizilor digitalici, ca principala proprietate farmacologică a acestora, deoarece prin creşterea forţei de contracţie a miocardului şi prin alungirea timpului de umplere diastolică se măreşte semnificativ debitul cardiac, ca şi eficienţa pompei cardiace.

2. *Acţiunea tonotrop pozitivă.* Se exprimă prin creşterea tonusului muşchiului cardiac şi prin reducerea volumului inimii. Acest efect tonotrop pozitiv este foarte evident în insuficienţa cardiacă şi mai puţin exprimat pe cordul sănătos.

3. *Acţiunea cronotrop negativă.* Glucozizii tonicardiaci scad frecvenţa cardiacă; efectul bradicardizant al dozelor terapeutice, modest pe cordul normal, este foarte marcat pe cordul în insuficienţa cardiacă şi în fibrilaţia atrială cu ritm rapid. Acţiunea cronotrop negativă este datorită efectelor vagotonice exercitate de glucozizii tonicardiaci (pe nucleii vagali, dar mai ales asupra preso-receptorilor cardioaortici), dar şi efectului direct pe cord, prin scăderea pragului de sensibilizare a nodului sinuzal la excitaţiile vago-simpatice normale. În plus glucozizii tonicardiaci au şi efect antiadrenergic.

4. *Acţiune dromotropă negativă.* Glucozizii tonicardiaci produc o încetinire a conducerii intraatriale, o deprimare a conducerii atrio-ventriculare (a-v) atît prin acţiune directă cît şi vagală.

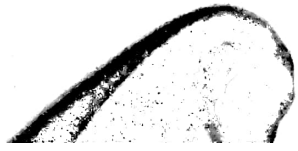
Se realizează o alungire a perioadei refractare efective a nodului A-V, cu reducerea conducerii A-V, ceea ce explică efectul salutar al glucozizilor tonicardiaci în fibrilaţia atrială cu ritm rapid, prin blocarea unor impulsuri atriale.

În fine, este bine cunoscut că în cazurile de intoxicaţie severă cu digitală, apare un bloc A-V complet, după cum în caz de supradozaj, Ecg poate evidenţia un PR alungit sau un bloc parţial.

5. *Acţiunea batmotrop pozitivă.* Glucozizii tonicardiaci, în anumite condiţii, determină o creştere a excitabilităţii miocardice, care ţine de: *doză* (care scade perioada refractară a fibrei), *echilibru ionic*, *starea fibrei miocardice* etc.

Excitabilitatea miocardului auricular, sub influenţa dozelor terapeutice, scade, în timp ce în caz de supradozaj creşte. Digitalicele diminuă perioada refractară efectivă a miocardului ventricular şi cresc astfel excitabilitatea ventriculară. Se explică astfel uşor apariţia, la persoanele digitalizate de extrasistole variate, polimorfe şi politope, sistematizate sau nu, de tahicardie supraventriculară şi nodală, ca şi de tahicardie şi fibrilaţie ventriculară.

6. *Efectele hemodinamice ale glucozizilor cardiotonici.* Aceştia produc o *creştere a debitului cardiac* la subiectul în insuficienţă cardiacă prin: *creşterea*



Scanned with OKEN Scanner

amplitudinei contracțiilor sistolice, reducerea frecvenței cardiace și ameliorarea umplerii diastolice.

La subiectul sănătos debitul cardiac variază puțin, datorită mai ales reducerii volumului de sînge prin întoarcere venoasă și bradicardiei induse de drog.

În insuficiența cardiacă, în mod reflex se realizează o hipertonie simpatică, care se însoțește de vasoconstricție arterială și venoasă, de unde rezultă o creștere a rezistențelor periferice și o creștere a post-sarcinei pentru ventriculul stîng.

Glucozizii tonicardiaci determinînd, în final, o creștere a debitului cardiac, conduc la *diminuarea tonusului simpatic crescut, la scăderea presiunii venoase și la îmbunătățirea reîntoarcerii venoase, la scăderea post-sarcinii și deci la îmbunătățirea performanței cardiace.* Consumul de O_2 al miocardului nu crește proporțional cu creșterea performanței și travaliul cardiac se desfășoară mai economic.

Glucozizii tonicardiaci nu influențează în mod direct TA. Ei cresc TA în caz de insuficiență cardiacă, prin ameliorarea performanței cardiace, prin creșterea debitului cardiac. Unii autori au contraindicat administrarea tonicardiacelor la marii hipertensivi, deoarece acestea ar exercita o acțiune vasoconstrictoare periferică, independent de acțiunea lor cardiotonică.

Practica medicală se opune acestui mod de a gîndi, deoarece este binecunoscut efectul salutar al digitalicelor la hipertensivii decompensați.

În ceea ce privește *glucozizii digitalici și fluxul coronarian*, nu s-a demonstrat în practica spitalicească efectul constrictor al acestora asupra rețelei coronariene. În doze terapeutice glucozizii digitalici nu produc modificări, sau dimpotrivă tind să crească fluxul coronarian.

Cercetările din ultimele decenii au fost foarte fructuoase aducînd date noi și cu răsunet practic privind metabolismul, farmacocinetica și dozarea sanguină a glucozizilor tonicardiaci.

Se știa încă mai de mult că resorbția intestinală a glucozizilor tonicardiaci depinde de gradul lor de liposolubilitate, această din urmă proprietate fiind legată de numărul redus de grupări OH libere. Astfel la cei 2 poli se află *ouabaina*, cu 5 grupări OH libere, foarte hidrosolubilă, dar practic neabsorbită intestinal și digitalina, cu numai 2 grupări OH libere, ceea ce o fac foarte liposolubilă și practic aproape complet absorbită intestinal.

Tabelul 7.I

Viteza și durata de acțiune a principalilor glucozizi tonicardiaci

Glucozidul	Calea i.v.			Calea per os		
	Debut	Maximum	Durată	Debut	Maximum	Durată
Ouabaina	5 min.	30 min.	1—4 zile	—	—	—
Lanatosid C	15 min.	3 h.	5 zile	45 min.	3 h.	5 zile
Digoxină	15 min.	3 h.	5 zile	45 min.	3 h.	5 zile
Formilgitoxină (Cristaloxină)	15 min.	3 h.	8—10 zile	45 min.	3 h.	8—10 zile
Acetildigitoxină	—	—	—	1½ h.	6—7 h.	12 zile
Digitoxină	1 h.	8 h.	18 zile	1½ h.	8 h.	18 zile
Digitalis pulvis	—	—	—	1½ h.	8 h.	18 zile

Scanned with OKEN Scanner

Digoxina, avînd 3 grupări OH libere este mai puțin bine absorbită intestinal, față de digitoxină sau digitalină. Acest glucozid tonicardiac poate deveni mai resorbabil prin unele modificări ale structurii chimice a lanțului glucidic terminal. Astfel *acetildigoxina*, care este o digoxină acetilată la ultimul monozaharid al digoxinei, ca și *Beta-metildigoxina*, semisintetizată de Kaiser și care este tot o digoxină monometilată la gruparea hidroxil a monozaharidului terminal, sînt mai bine resorbite intestinal decît digoxina.

Din punct de vedere practic, glucozizii tonicardiaci se deosebesc între ei după viteza de intrare în acțiune și după durata lor de acțiune (tabelul 7.I), proprietăți care depind pe de o parte de resorbția intestinală sau calea de administrare (tabelul 7-II), de repartiția lor în organism, de metabolizarea și eliminarea lor renală, dar și de modul lor de circulație în sînge, adică de capacitatea de legare de proteina circulantă și în special de cantitatea liberă de glucozid seric.

Tabelul 7.II

Capacitatea de absorbție intestinală și viteza de eliminare

Glucozidul	Absorbția intestinală în procente	Viteza de eliminare
Ouabaina	0—3	foarte rapidă
Lanatosidul C	10—40	rapidă
Digoxină	60—70	relativ rapidă
Formilgitoxină	90	lentă
Digitoxină (Digitalina)	90—100	lentă
Acetildigitoxină	70—80	lentă
Digitalis pulvis	20	relativ lentă

Concentrația serică terapeutică depinde de capacitatea respectivului glucozid *de a pătrunde prin membranele celulelor* diferitelor organe, ceea ce explică concentrațiile diferite în diverse organe (legată nu numai de lipofilie, dar și de gradele variate de permeabilitate a diverselor țesături), ca și de penetrarea în *spațiile extracelulare*, adică ceea ce s-a descris ca mărimea volumului de repartiție.

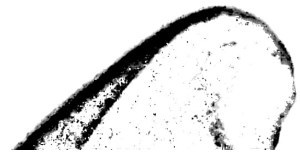
În ultimii ani s-au realizat metode foarte exacte de dozare a concentrației glucozizilor tonicardiaci atît în țesuturi, cît și în ser prin metode radioimunologice.

Astfel s-a putut explica de ce digitalina (digitoxina) are un timp de latență mai mare, adică viteza de intrare în acțiune este mai tardivă și de ce acțiunea sa este mai prelungită (tabelul 7-III). Pe de o parte, ea are o mare afinitate pentru proteinele serice, iar pe de alta, posedă o mare capacitate de penetrabilitate, adică un spațiu de difuziune mai mare, ceea ce face ca o concentrare serică activă să se obțină mai greu, decît pentru celelalte glucozide.

Tabelul 7.III

Durata de inactivare a glucozizilor cardiaci

Glucozidul	Durata de inactivare după curba exponențială (25% din doza de compensare)	Durata după experiența clinică
Digitoxina	19 zile	14—21 zile
Acetildigitoxina	13 zile	9—15 zile
Lanatosid C	6 zile	4—8 zile
Strofantină	2½ zile	2—3 zile



Date noi s-au obținut și în ceea ce privește *metabolizarea glicozizilor digitalici*, sau ceea ce s-a mai descris ca *biotransformarea* lor. Aceasta ține de gradul de apolaritate a glicozidului și este cea mai marcată pentru digitalină sau digitoxină, organul în care are loc această biotransformare fiind ficatul. În ceea ce privește metabolizarea digitalinei vom consemna:

1. *hidroliza etajată* a lanțului glucidic la poziția C_3 rezultînd metaboliți cu efect digitalic, unii din aceștia neacumulîndu-se, deoarece pe măsură ce se formează sînt glicurono-conjugați și eliminați;
2. *hidroxilarea la* C_{12}, rezultînd digoxină sau derivați mai puțin lipofili;
3. *epimerizarea geninei*, cu trecerea din poziția alfa în poziția beta a digoxigeninei și a digitoxigeninei, urmate de glicurono- și sulfoconjugare și formarea unor compuși hidrosolubili;
4. în fine *glicurono- și sulfoconjugarea*, care a și fost amintită.

Procesele amintite au loc la nivelul reticulului endoplasmatic al hepatocitelor și au un substrat enzimatic ce poate fi grăbit sau indus de unele medicamente, accelerînd degradarea hepatică a glicozizilor, în speță a digitalinei, sau dimpotrivă antrenînd blocarea microsomilor hepatici și mărind timpul de înjumătățire.

În prima categorie a inductorilor reacțiilor enzimatice intră fenilbutazona, barbituricele, difenilhidantoina, antihistaminicele și uricosuricele, în timp ce IMAO și clofibratul s-au demonstrat a fi blocanți ai acestor sisteme enzimatice.

Digitalina are o mare penetrabilitate hepatică, 90% din ea suferă biotransformările amintite, numai 10% eliminîndu-se ca atare prin rinichi, în timp ce digoxina este inactivată intrahepatic numai 10%, restul eliminîndu-se prin rinichi, iar ouabaina se elimină ca atare, în proporție de 98% tot prin rinichi.

Practic vorbind glicozizii tonicardiaci se elimină prin bilă sau prin rinichi. În fine digitalina și metaboliții săi, ca și o parte din digoxină suferă un ciclu enterohepatic.

Aceste considerente explică și durata de acțiune a glucozizilor cardiaci, timpul de înjumătățire fiind de 3—9 zile pentru digitalină, 2—3 zile pentru digoxină, și cca 8 h. pentru ouabainâ. De asemenea se explică de ce în caz de insuficiență renală trebuie să evităm digoxina și ouabaina, tonicardiace cu o eliminare predominant renală și de ce trebuie să se evite utilizarea digitalinei în caz de insuficiență hepatică.

Posibilitatea de dozare a digitalemiei (Oliver, 1968), în special a nivelului seric al digitalinei (digitoxinei), dar mai ales al digoxinei și beta-metildigoxinei a schimbat unele date ale problemei privind digitalizarea corectă și intoxicațiile digitalice.

Limitele serice normale variază de la autor la autor; pentru digitalină valorile sînt cuprinse între 17 și 27 ng/ml, pentru digoxină între 1,1 și 1,7 ng/ml, iar pentru beta-metildigoxină, între 1,1 și 1,4 ng/ml. Valori mai mari de 30 ng/ml pentru digitalină și mai mari decît 3 ng/ml pentru digoxină se corelează cu manifestările toxice.

Determinarea digitalemiei nu se poate face decît în unități spitalicești speciale, bine dotate, dar chiar și în astfel de circumstanțe, nu se recomandă decît în următoarele situații:

Scanned with OKEN Scanner

a. Cînd trebuie să apreciem gradul de digitalizare la o persoană digitalizată cronic şi care nu furnizează date anamnestice ce pot fi luate în considerare.

b. Cînd cardiacul respectiv este digitalizat şi este în insuficienţă renală.

c. Cînd medicul bănuieşte existenţa unor manifestări de intoleranţă la respectivul glicozid, sau fenomene incipiente de supradozaj.

d. În absenţa efectului digitalic pentru: a) controlul luării de către bolnav a digitalei per os; b) prezenţa unei nevoi crescute de glucozid (absorbţie redusă, interacţiune cu alte medicamente, tulburări ale metabolismului digitalei).

e. Controlul biodisponibilităţii unui preparat digitalic.

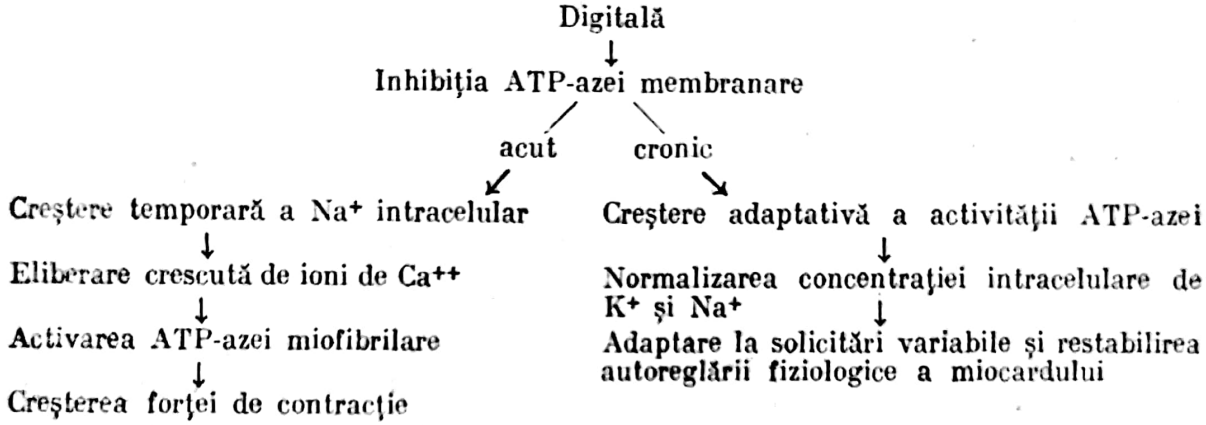


Fig. 7—5 — Reprezentare schematică a mecanismului celular de acţiune a glucozizilor tonicardiaci.

7.1.2. MECANISMELE DE ACŢIUNE ALE GLUCOZIZILOR TONICARDIACI

În ultimele 2—3 decade, s-au realizat oarecare progrese în ceea ce priveşte cunoaşterea mecanismelor intime celulare şi moleculare de acţiune a glucozizilor tonicardiaci. În mare se pot lua în considerare 3 mecanisme (fig. 7,5):

1. *Acţiune directă asupra membranei celulare* cu efect asupra *„pompei de sodiu"* (împiedicarea reintrării active a K intracelular) asupra *ATP-azei membranare* (modificînd schimburile transmembranare de Na şi K, realizînd deficit de K intracelular) şi *efect indirect asupra concentraţei intracelulare de Ca++* (modificările de ioni de K şi Na influenţează pătrunderea Ca intracelular)*.

2. *Acţiunea asupra Ca intracelular.* Ca intracelular se află sub 3 forme: legat de proteine, deci imobilizat, fixat de proteine dar disociabil şi sub formă ionizabilă. Glucozizii tonicardiaci ar creşte cantitatea de Ca ionizabil, făcîndu-l

* Potrivit unor cercetări recente, datorită unei modificări de conformaţie a moleculelor de fosfolipide din membrane are loc o creştere a calciului fixat, astfel că potenţialul de acţiune poate elibera o mai mare cantitate de ioni de Ca++. Concentraţii toxice de glucozizi produc printr-o inhibare a ATP-azei membranare o insuficienţă a pompei ionice, cu ieşire a K şi intrare a Na în celule. Scăderea potenţialului de membrană care rezultă, duce la depolarizări spontane şi se ajunge la producţii de stimuli ectopici şi în cazul cel mai grav la fibrilaţie ventriculară. Deficitul de K creşte afinitatea receptorului ATP-azic membranar pentru glucozizi, şi prin aceasta sensibilitatea cordului faţă de aceştia. La fel acţionează şi o creştere a concentraţiei în ioni de calciu.

disponibil pentru cuplarea electro-mecanică (calitatea inotropismului depinzînd de cuplul excitație-contracție). Creșterea Ca ionizabil, Ca^{++}, se realizează în cea mai mare parte prin eliberarea Ca din reticulul sarcoplasmatic. Unii autori nu exclud nici aportul crescut de Ca transmembranar prin stimularea ATP-azei membranare și inhibarea pompei de membrană în diastolă.

3. *Acțiune directă asupra aparatului contractil al fibrei miocardice*, crescînd capacitatea miozinei de a fixa ionii de Ca și K, sau prin fixare electivă pe benzile H, scurtînd astfel lanțurile protidice musculare contractile.

7.1.3. TRATAMENTUL CU TONICARDIACE

În practică, problema utilizării tonicardiacelor are următoarele principale aspecte:

a. *pînă în prezent glucozizii digitalici se dovedesc de neînlocuit în tratamentul insuficienței cardiace;*

b. în anumite cazuri se impune *o digitalizare de urgență*, adică alegerea unui glucozid care să prezinte un timp de latență extrem de redus și care să fie maniabil;

c. în alte situații este vorba de o *digitalizare cronică*, care la rîndul său face necesară alegerea unui anumit tip de glucozid, care să aibă o eliminare lentă, un timp de înjumătățire prelungit;

d. supravegherea tratamentului cu glucozizi tonicardiaci;

e. nu în puține cazuri alegerea tonicardiacului va fi influențată de *asocierea la insuficiența cardiacă a simptomelor și semnelor de insuficiență hepatică și/sau insuficiență renală;*

f. *anumite situații cresc sensibilitatea sau toleranța la digitalice;*

g. în anumite circumstanțe *utilizarea digitalicelor este legată de prezența tulburărilor de ritm și de frecvență;*

h. *necesitatea asocierii și altor droguri în afară de glucozizii tonicardiaci;*

i. sînt contraindicații privind tratamentul tonicardiac?;

j. *supradozajul și intoxicația digitalică.*

În imensa majoritate a cazurilor de insuficiență cardiacă, mecanismul principal sau dominant este scăderea inotropismului miocardic, a forței de contracție a mușchiului cardiac, cu consecințele sale: scăderea debitului cardiac și creșterea presiunilor în amonte (edem pulmonar, hepatomegalie de stază, edeme periferice). Digitalicele reprezintă grupa de droguri ce cresc inotropismul cardiac și care răspund practic tratamentului simptomatic cel mai eficace.

În practică, beneficiem de următoarele preparate digitalice:

1. *Digitalis pulvis*, comprimate 0,10 g obținută din pulbere de foi de Digitalis purpurea, echivalentul a 5 pic. din soluția de digitalină 1‰. Este din ce în ce mai rar utilizată, dat fiind pe de o parte apariția de glucozizi puri, foarte exact dozați și pe de altă parte procentul relativ redus de resorbție intestinală.

2. Soluția hidro-alcoolică 1‰ de digitoxină cristalizată.

Digitalina, 50 picături = 1 mg digitoxină. Este exact dozată, dezavantajul constînd în aceea că la bătrîni, care au tremurături de mîini, se poate ajunge ușor la supradozaj.

3. *Digitalină*, comprimate 0,1 mg de digitoxină. Exact dozată, 1 cpt. echivalent a 5 picături.

Scanned with OKEN Scanner

4. *Acetildigitoxină* (Nidacil, Acylanide) este o digitoxină acetilată ce se prezintă sub formă de comprimate de 0,2 mg şi fiole 2 ml, 0,2 mg şi supozitoare, un supozitor, avînd 0,5 mg. Efectele sale sînt similare cu cele ale Digitalinei.

5. *Digoxina* comprimate de 0,250 mg (Lanicor, Digitromcardin).
„ soluţie 50 picături = 1 ml = 0,500 mg.
„ fiole a 2 ml = 0,500 mg digoxină.
Glucozid cristalizat, deci pur, obţinut din Lanatosidul C.

6. *Acetildigoxina* este o digoxină acetilată la ultimul monozaharid, ceea ce o face mai resorbabilă decît digoxina.

7. β-*Metildigoxina* (Lanitop-Boehringer), tonicardiac obţinut pe cale semisintetică prin monometilarea unei grupări hidroxil la monozaharidul terminal al digoxinei. Comprimatele conţin 0,1 mg ß-metildigoxină, iar fiolele de 2 ml conţin 0,2 mg. Acest tonicardiac de dată relativ recentă se caracterizează prin resorbţie intestinată aproape completă, timp de latenţă foarte redus, o rată de eliminare de 22% şi o bună toleranţă clinică. Ea reuneşte avantajele Digitalinei şi Strofantinei, dar este lipsită de dezavantajele lor.

8. *Formilgitoxina* (Cristaloxina) comprimate 0,2 mg şi fiole 0,5 mg, nu s-a impus preferinţelor şi deci practicii medicale, deşi are o resorbţie intestinală aproape similară cu a digoxinei, un timp de latenţă mediu şi o eliminare relativ lentă, ceea ce ar face-o indicată în tratamentul insuficienţei cardiace cronice.

9. *Lanatosidul C* (Cédilanid, Isolanid) este glucozidul cristalizat activ, extras din Digitalis lanata. Se află sub formă de drajeuri 0,25 mg, soluţie 0,10 g% 1 mg — 30 pic. şi fiole 0,4 mg.

10. Deslanatosidul C (Desacet) este un desacetil-lanatosid C, 1 fiolă de 2 ml conţinînd 0,4 mg şi avînd efect similar cu Lanatosidul C.

11. Strofantina, soluţie apoasă injectabilă 0,25 ‰ de strofantosid G, fiolă 1 ml = 0,25 mg.

12. *Ouabaina* este o G Strofantină extrasă din Acochantera ouabaïo avînd aceleaşi proprietăţi şi dozaj ca Strofantina.

13. *Acetilstrofantidina* este parţial sintetizată şi utilizată mai ales peste ocean în S.U.A., numai pe cale i.v. fiole 1 ml = 0,6 mg, în loc de Strofantină (Ouabainã).

O problemă care se pune frecvent în practică este alegerea tonicardiacului. Nu este vorba de o alegere subiectivă a medicului, ci această alegere este dictată de considerente de ordin ştiinţific şi pragmatic. Astăzi, cînd avem la dispoziţie glucozizi tonicardiaci puri şi foarte corect dozaţi, medicul trebuie să înveţe să mînuiască bine cel puţin 3 glucozizi tonicardiaci şi anume: un glucozid tonicardiac cu acţiune rapidă, un glucozid tonicardiac cu acţiune lentă şi unul cu acţiune intermediară. În orice caz, cunoaşterea a cel puţin 2 glucozizi tonicardiaci — unul cu acţiune rapidă şi altul cu acţiune lentă, reprezintă elementul fundamental în tratamentul corect, ştiinţific al insuficienţei cardiace.

Utilizarea de glucozizi tonicardiaci cu acţiune rapidă îşi are indicaţia în caz de *insuficienţă ventriculară stîngă exprimată sub forma edemului pulmonar acut şi mai ales în tulburările de ritm atrial rău tolerate.*

Vor fi aleşi glucozizii tonicardiaci care se pot administra intravenos, cu mare viteză de acţiune şi eliminare rapidă. Calea intravenoasă permite obţi-

nerea rapidă a concentrației plasmatice optim active și în același timp o acțiune promptă, eliminarea rapidă evitînd supradozajul digitalic.

Strofantina (Ouabaina), *Lanatosidul C* și *Digoxina* corespund cerințelor mai sus menționate. Doza inițială pentru Strofantină (Ouabaină) este 0,25, mai rar 0,50 mg, pentru Lanatosid C. 0,4 mai rar 0,8 mg, iar pentru Digoxină 0,5 mg. Timpul de latență sau viteza de acțiune este de 10—30 minute, iar timpul de eliminare variază între 3 și 6 h. După evoluția clinică, dozele se pot repeta, fără a depăși în 24 h, 0,75—1 mg maximum pentru Strofantină (Ouabaină), 1—2 mg pentru Lanatosid C și 1,5 mg pentru Digoxină.

De cele mai multe ori medicul practician are de tratat insuficiențe cardiace cronice, deci are de rezolvat *problema digitalizării cronice.* În astfel de cazuri el trebuie să utilizeze un glucozid tonicardiac cu acțiune prelungită sau cu acțiune intermediară între cea rapidă și cea prelungită. În practică se utilizează *Digitalina*, *Digoxina*, *Lanatosidul C*, β-*Metildigoxina*, *Acetildigoxina* pe cale orală.

Numeroși autori recomandă ca preparat standard β-Metildigoxina, iar în cazurile cu fibrilație atrială, Digitalina.

În ceea ce ne privește, apreciem calitățile *Digitalinei* atît sub forma soluției cît și a comprimatelor, a *Digoxinei*, în special sub forma comprimatelor și a β-*Metildigoxinei.* Administrarea de Lanatosid C comprimate nu ni se pare de recomandat, deoarece rezultatele obținute sînt destul de variate. În ceea ce privește Acetildigitoxina experiența noastră este limitată, dar consemnăm opinia unor practicieni care afirmă că rezultatele sale sînt similare cu cele obținute cu Digitalină.

În continuare credem că este util să vorbim despre *modul cum se realizează digitalizarea*, concret despre *doza de atac*, sau *doza de încărcare* și despre *doza de întreținere.*

Prin *doză de atac* sau *doză de încărcare* se înțelege acea doză de glucozid digitalic, care administrată în 24 h, ar face să dispară semnele de insuficiență cardiacă, la un pacient netratat pînă atunci.

În ceea ce ne privește, după experiența noastră clinică, acceptăm și considerăm absolut necesară administrarea unei doze de atac sau de încărcare sau doză prag de digitalizare, pentru a obține un efect terapeutic eficient și în timp util.

Astfel s-a demonstrat, atît clinic cît și matematic, că dacă unui cardiopat decompensat i se administrează doza zilnică, de întreținere dintr-un glucozid tonicardiac, fără ca în prealabil să fi primit doza de atac, ar fi necesar un timp mult mai mare și variabil, în funcție de glucozidul dat, pentru a se atinge un efect stabil, practic vorbind o digitalizare corectă (în cazul digoxinei aproape o lună). Și totuși sînt autori care consideră că posologia utilă trebuie să fie atinsă progresiv, fără a utiliza doza de încărcare, deoarece în acest mod s-ar evita supradozajul digitalic, și s-ar remarca mai ușor apariția complicațiilor legate de supradozaj (Circulation, 1966, 34, 865).

Nu agreem nici metoda „single full dose" sau „full digitalisation", care constă din administrarea într-o singură priză, a întregii cantități de glucozid, sau administrarea tot la 6 h de o anumită cantitate de glucozid, astfel ca în 24 h să fie administrată doza de atac sau de încărcare.

Noi repartizăm doza de atac, sau de încărcare, care este cunoscută din tabele, pe un interval de 2—4 zile, în funcție de rapiditatea efectului ce-l dorim.

Scanned with OKEN Scanner

Această doză prag, de încărcare sau de atac, variază mult de la subiect la subiect, iar dozele medii menționate în tabele sînt numai orientative, unii necesitînd doze mai mici, iar alții mai mari.

Augsberger analizînd statistic materialul lui Batterman și Graff, care au utilizat digitoxina, digoxina și lanatosidul C, a confirmat faptul bine cunoscut

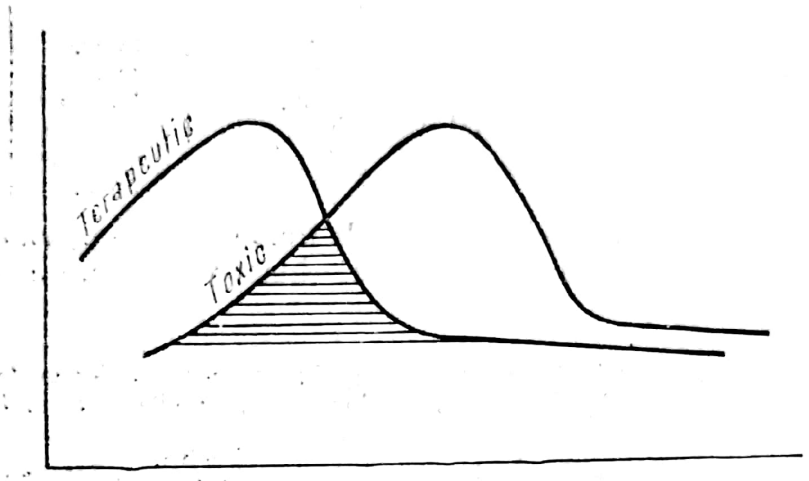


Fig. 7.6. — Schema întrepătrunderii zonei eficiente și toxice a glicozizilor (studiu statistic)

de clinicieni, că zona eficientă, terapeutică și zona toxică a acestor glucozizi se interpătrund conform schemei alăturate (fig. 7.6). După acest autor, o doză care ar compensa 50% din cazuri ar produce deja la 10% din pacienții digitalizați manifestări de intoleranță, iar la o doză care ar compensa 80% din suferinzi, la cel puțin 1/3. Aceste constatări subliniază cu pregnanță necesitatea individualizării tratamentului și a urmăririi cu atenție a celor supuși digitaloterapiei.

Doza de întreținere. Aceasta se stabilește clinic, prin tatonare, și, în mare, reprezintă cam 10% din doza de atac sau de încărcare. Trebuie de arătat că s-a încercat introducerea unor „metode noi", mai exacte, măsurabile pentru determinarea dozei de întreținere, luîndu-se în considerare curbele matematice privind doza de digitalizare, durata de acțiune și de inactivare, stabilindu-se o serie de ecuații ce au condus la obținerea prin calcul a metodologiei administrării digitalicelor.

Stabilirea pe cale matematică a posologiei digitalicelor, deși pare foarte atrăgă oare și ar reprezenta o metodă riguros științifică, nu credem că va înlocui supravegherea clinică a unui tratament cu tonicardiace, dat fiind că în clinică, de regulă, avem de îngrijit un cardiac, cu o cardiopatie de etiologie variată, ajunsă în decompensare mai mult sau mai puțin marcată și cu funcțiile vitale mai mult sau mai puțin alterate.

Unii autori recomandă, pentru obținerea dozei zilnice de întreținere, să se multiplice doza „de compensare" sau „doza de atac" cu procentul de inactivare a respectivului glucozid tonicardiac.

În tabelul 7-IV se prezintă pentru unii glucozizi dozele de digitalizare, întreținere și procentul de inactivare.

Tabelul 7.IV

Pragul mediu de compensare, doza medie de întreţinere şi procentul de inactivare a unor glucozizi tonicardiaci

Glucozidul	Calea de administrare	Pragul mediu de compensare	Doza medie de întreţinere	Procentul de inactivare în 24 h.
Digitoxină	orală	2 mg	0,15 mg	7
Acetildigitoxină	oral şi i.v.	2,5 mg 2 mg (i.v.)	0,25 mg 0,2 mg i.v.	10
Lanatosid C	oral, i.v.	5 mg 2 mg (i.v.)	1 mg 0,4 mg i.v.	20
Strofantină	i.v.	0,6 mg	0,25 mg	40

În tabelul 7-V se prezintă sintetic datele fundamentale privind absorbţia intestinală, timpul de latenţă, procentul de inactivare, durata de acţiune,

Tabelul 7.V

Tabel sinoptic al glucozizilor digitalici curent utilizaţi în practică, cu dozele de digitalizare şi întreţinere, cu procente de absorbţie intestinală şi de inactivare, cu viteză şi durată de acţiune

	Digitoxină (Digitalină)	Acetildigitoxină (Acylanide)	Digoxină (Lanicor)	Acetildigoxină	β-Metildigoxină (Lanitop)	Lanatosid C (Cedilanide)	Strofantină K.G.
Absorbţie intestinală	>90%	70%	70%	>80%	>90%	40%	3%
Timp latenţă — începutul acţiunii	i.v. 30—60 min per os 3—5 h	—	5—20 min	5—20 min	2—10 min	5—10 min	2—10 min
Timp latenţă — maximum acţiune	i.v. 7—12 h per os 7—12 h	4 h 7—12 h	2—3 h 2—3 h 5—7 h	2—3 h 2—3 h 5—7 h	10—30 min 30—60 min 1—2 h	2—3 h 2—3 h 5—7 h	— 30—60 min —
Procent de inactivare	7	10	18	20	22	20	40
Durata de acţiune	14—21 zile	9—15 zile	4—5 zile	4—5 zile	3—5 zile	4—5 zile	1—4 zile (i.v.)
Efect cumulativ	+++	++	+	+	+	+	+
Efect bradicardizant	++++	++++	+++	+++	+++	++ per os +++i.v.	+++i.v.
Efect tonicardiac	++	+++	++	++	+++	+++(iv)	+++i.v.
Doza totală de digitalizare (medie)	2 mg (20 cpt.)	2 mg (10 cpt.)	2 mg (8 cpt.)	2 mg	1,75 mg (7 cpt.)	2 mg	0,6 mg
Doza zilnică de întreţinere (medie)	0,1—0,2 mg (1—2 cpt.) V-X pic.	0,2 mg (1 cpt.)	0,25—0,50 mg (1—2 cpt.)	0,2 mg	0,1—0,2 mg (1—2 cpt.)	0,50 mg XV pic.	0,25 mg

efectul cumulativ, efectele bradicardizant şi tonicardiac ca şi dozele mediei zilnice de atac şi de întreţinere pentru principalii glucozizi tonicardiaci folosiţi în practica medicală.

Din analiza dozelor de digitalizare, a dozelor de întreţinere, a procentului de inactivare, ca şi din observaţia clinică mai rezultă încă 2 aspecte particular de valoroase privind tratamentul cu glucozizi tonicardiaci şi anume: durata de acţiune şi capacitatea de cumulare.

Logic, apare ca simplă determinarea *duratei de acţiune a unui glucozid tonicardiac*, dacă se cunoaşte doza de compensare şi procentul zilnic de inactivare. Astfel pentru Digitoxină a cărei doză de compensare este 2 mg, iar procentul de inactivare zilnică este 7, ar fi necesare 35 zile pentru inactivarea sa.

Dacă se face însă corelaţia cu clinica, mai exact cu momentul reapariţiei fenomenelor de insuficienţă cardiacă, atunci se remarcă că atunci cînd inactivarea a atins 25% din doza prag de compensare, se fac prezente din nou fenomenele de insuficienţă cardiacă. În tabelul nr. 7.VI se prezintă aceste corelaţii, pentru unii din glucozizii tonicardiaci.

Tabelul 7.VI

Glucozidul	Durata de inactivare după curba exponenţială (scădere la 25% din prag)	Durata după experienţa clinică
Digitoxină	19 zile	14—21 zile
Acetildigitoxină	17 zile	9—15 zile
Lanatosid C	6 zile	4—8 zile
Scillaren	3,5 zile	3—4 zile
Strofantină (K.G.)	2,5 zile	2—3 zile

Cumularea. Prin cumulare se înţelege cantitatea de glucozid tonicardiac din torentul circulator care rezultă din sumarea dozei de întreţinere cu restul de digitală ce a rămas în sînge după ce s-a eliminat doza inactivată. Din acest echilibru rezultă acel nivel optim de digitală care menţine compensarea. Deci cumularea este un fenomen temporar, de echilibru, cel puţin pentru o anumită perioadă de timp. Utilizîndu-se metode matematice s-au construit *curbe de cumulare*, demonstrîndu-se că acestea sînt proprii fiecărui tip de glucozid tonicardiac.

Experienţa clinică, confruntată cu aceste curbe de cumulare construite matematic, arată că Digitoxina are capacitatea cea mai mare de cumulare şi că această capacitate de cumulare variază în sens invers cu capacitatea de inactivare.

Medicul trebuie să cunoască această proprietate de cumulare a glucozidului tonicardiac deoarece de aceasta depinde: alegerea tonicardiacului, doza de întreţinere, riscurile cumulării propriu-zise, supradozajul digitalic etc.

În concluzie, terapia cu glucozizi tonicardiaci se bazează pe administrarea unei doze zise de atac sau de digitalizare (doză de încărcare, sau doză prag de compensare) *care este proprie fiecărui tip de glucozid tonicardiac* şi care doză medie este orientativă şi *care este cunoscută pentru glucozizii folosiţi în practica curentă; apoi, se administrează o doză zisă de întreţinere*, care se poate administra zilnic sau cîteva zile pe săptămînă, *aceasta este tot o doză*

medie, orientativă și de asemenea este cunoscută pentru glucozizii curent utilizați în prezent. Doza de întreținere are ca scop să înlocuiască pierderile zilnice de glucozid (procentul de inactivare), pierderi de asemenea cunoscute, în scopul menținerii unei digitalizări optime, active.

Prin „digitalizare optimă" se înțelege situația în care fenomenele de insuficiență cardiacă au dispărut iar pacientul își poate relua activitatea socială, cu alte cuvinte cordul redevine capabil de a asigura un debit cardiac adecvat necesităților metabolice ale organismului atît în repaus cît și la efort.

Vom prezenta pe scurt modul cum procedăm cînd avem de tratat un bolnav cu insuficiență cardiacă cronică (congestivă).

Dacă fenomenele de insuficiență cardiacă apar ca alarmante și apreciem că trebuie să acționăm de urgență, putem începe terapia tonicardiacă cu administrarea de glucozizi intravenos. Să presupunem că bolnavul nostru este în fibrilație atrială și cu alură ventriculară rapidă de cca 160—180/min, situație în care administrăm cîte 1 fiolă Cédilanid la 8 h, sau cîte o fiolă Digoxină, repetînd apoi la 6—12 h cîte $^1/_2$ fiolă, în funcție de alura ventriculară. Dacă după 24 h alura ventriculară a scăzut la 120/min, administrăm în continuare cîte 1 fiolă Cédilanid la 12 h, sau 8 h, și cîte $^1/_2$ fiolă Digoxină la 8 h. Dacă după alte 24 h alura ventriculară a scăzut la 90/min trecem la o digitalizare per os, fie cu Digitalină sau cu Digoxină.

Dacă fenomenele de insuficiență cardiacă nu sînt foarte marcate și permit digitalizarea per os, procedăm astfel:

a. Doza de digitalizare, care este cunoscută din tabele, o repartizăm pe un interval de 2—4 zile, în funcție de alura ventriculară și severitatea insuficienței cardiace. Astfel în cazul utilizării de Digitoxină (sol. Digitalină 1‰ sau comprimate de 0,1 mg) doza de 1,5—2 mg o repartizăm pe o durată de 3—4 zile. Aceasta înseamnă că, în cazul picăturilor în care 50 pic. = 1 mg vom repartiza 75 pic. pe un interval de 3 zile, ceea ce revine la 25 picături pe zi. În cazul comprimatelor (cpt.) 10 cpt. echivalează cu 1 mg, 1,5 mg necesitînd 15 cpt, reparizate pe 3 zile, revine la 5 cpt. pe zi. Această doză de 5 cpt. pe zi sau 25 pic. pe zi, mai este cunoscută și sub denumirea de *doză zilnică de atac.* Dacă fenomenele de insuficiență cardiacă s-au ameliorat pînă la reducere, atunci urmează să administrăm doza zilnică de întreținere, pe care de asemenea o cunoaștem (10% din doza de atac) din tabele și pe care o considerăm orientativă, ajustînd-o după constatările clinice.

În ceea ce ne privește, preferăm ca doza de întreținere pe o săptămînă să o administrăm 3—4 zile consecutive, pe săptămînă, restul de timp administrînd diuretice sau făcînd pauză medicamentoasă. Această doză de întreținere în cazul Digitalinei este de 5—10 pic. pe zi, deci 35—50 pic. pe care le administrăm 3 zile consecutiv, astfel 15 pic. în prima zi și cîte 10 picături în următoarele 2 zile, și respectiv 20 în prima zi și cîte 15 pic. în următoarele 2 zile.

În cazul Digoxinei, doza de întreținere este de 1 sau 2 comprimate pe zi (0,250—0,500 mg) și se poate administra zilnic.

7.1.3.1. SUPRAVEGHEREA TRATAMENTULUI DIGITALIC

Cardiopatul decompensat, căruia i se instituie pentru prima dată tratamentul tonicardiac, va fi zilnic examinat în primele 5—10 zile pentru a se urmări modul de realizare a saturării digitalice și de instituire a terapiei de întreținere, dat

Scanned with OKEN Scanner

fiind că răspunsul la glucozizii digitalici depinde de foarte mulţi parametri: gradul de absorbţie gastro-intestinală, tipul de metabolizare a respectivului glucozid, integritatea funcţiilor hepatică şi renală, echilibrul hidro-electrolitic al organismului şi sensibilitatea proprie la digitalice.

Nu totdeauna este uşor să aflăm dacă bolnavul a mai fost sau nu digitalizat, iar în cazurile dubioase trebuie să fim atenţi cu administrarea dozei de încărcare digitalică. Rar, în primele 24—48 h, apar manifestări ce se pot considera ca expresie a supradozajului digitalic, dacă schema terapeutică este cea menţionată. Anorexia, greaţa şi vărsăturile semnalate în acest interval de timp, se datoresc mai frecvent intoleranţei mucoasei gastrice, sau efectului central al glucozidului cardiac.

În perioada imediat următoare şi cînd se verifică dacă doza de întreţinere este corect stabilită, controlul pacientului va fi săptămînal, iar, în perioada tratamentului de întreţinere, respectivul cardiopat va fi examinat (controlat) lunar pentru a constata că digitalizarea este adecvată şi fenomenele de insuficienţă cardiacă se menţin reduse.

Medicul care conduce şi supraveghează un tratament cu glucozizi tonicardiaci va urmări: frecvenţa cardiacă, absenţa sau reapariţia semnelor periferice de insuficienţă cardiacă, Ecg, cînd este cazul ionograma serică şi urinară, de asemenea va instrui cardiopatul să raporteze asupra circumstanţelor ce pot face inadecvată digitalizarea: pierderi de sînge ce pot duce la apariţia unui sindrom anemic, episoade diareice sau vărsături, ce pot duce la perturbări hidroelectrolitice, reapariţia unor manifestări articulare, survenirea unor suferinţe hepatice sau renale, a unor bronhopneumopatii febrile, sau a altor stări infecţioase însoţite de febră.

Eficienţa unei digitalizări corecte se exprimă prin dispariţia sau ameliorarea simptomelor şi semnelor de insuficienţă cardiacă şi a tulburărilor de ritm (v. tab. 7—VII).

Tabelul 7.VII

Parametrii clinici influenţaţi favorabil prin terapia digitalică

1. În insuficienţa cardiacă manifestă:
   — Dispariţia sau ameliorarea evidentă a dispneei de repaus.
   — Dispariţia sau ameliorarea evidentă a cianozei.
   — Creşterea diurezei, cu scădere în greutate, dispariţia edemelor, ascitei sau hidrotoraxului.
   — Retrocedarea stazei venoase.
   — Reducerea de volum a ficatului, resp. splinei de stază.
   — Retrocedarea tulburărilor de ritm (tahicardie, extrasistole etc.).
2. În insuficienţa cardiacă incipientă:
   — Dispariţia dispneei de efort.
3. Tahiaritmii:
   — Scăderea frecvenţei cardiace.
   — Dispariţia deficitului pulsului.
   — Retrocedarea manifestărilor unei insuficienţe cardiace (nr. 1).

Controlul tratamentului cu digitală va urmări şi modificările Ecg ce apar în cursul terapiei (v. tab. 7—VIII).

Tabelul 7.VIII

Modificări electrocardiografice în cursul terapiei cu digitală

1. Modificări ECG generale ce apar în cursul terapiei cu digitală:
   — Alungirea conducerii a—v.
   — Subdenivelare arcuită a ST cu turtire, aplatizare sau negativare a T.
   — Scurtarea duratei de excitaţie ventriculară (QT).
2. În tahiaritmii:
   — Scăderea frecvenţei cardiace.
   — Înlăturarea tulburării de ritm.
3. Modificări ECG care pledează pentru un supradozaj digitalic:
   — Bloc a—v gr. 1.
   — Extrasistolie.
   — Bradicardie sinusală pronunţată (< 50').
   — Fibrilaţie atrială.
   — Diverse alte tulburări de ritm.

Ulterior vom urmări *dacă digitalizarea de întreţinere* este adecvată, adică dacă compensarea cardiacă se menţine, dacă alura ventriculară este în jur de 70/min, ficatul este în limite normale, edemele sînt absente şi pacientul nu mai are dispnee.

Orice accelerare sau rărire a frecvenţei cardiace ne va atrage atenţia asupra unei eventuale digitalizări neadecvate sau asupra unor situaţii care produc o nevoie crescută sau scăzută de digitală (v. tab. 7—IX). Accelerarea ritmului va impune cercetarea cauzelor ce au făcut ca digitalizarea să fie neadecvată: *doza de întreţinere prea mică* (necesitatea creşterii dozelor de digitală), *apariţia unei stări febrile*, indiferent de cauza ce a determinat-o (impune creşterea dozei de digitală, concomitent cu tratarea etiologică a suferinţei ce a determinat şi febra), *asocierea unei hipertiroidii*, trecută cu vederea (necesită doze mari de digitală, dacă nu se tratează corect hipertiroidia), *complicarea cardiopatiei cu manifestări tromboembolice* (necesită tratament cronic anticoagulant). Bineînţeles nu vom uita circumstanţele clasice ce pot face digitalizarea neadecvată; *tulburările electrolitice* (secundare unor diuretice foarte eficiente, administrate concomitent, sau tulburărilor digestive însoţite de vărsături sau diaree), *evolutivitatea leziunilor cardiace*, în special cardita reumatismală recurenţială, sau grefa septică valvulară (EBS — endocardita bacteriană subacută).

Tabelul 7.IX

Stări clinice care cresc sau scad nevoia de digitală

Nevoie crescută de digitală:
— Hipertiroidism.
— Sindrom de malabsorbţie.
— Interacţiune cu alte medicamente (în special în terapia cu Digitoxină): Fenobarbital, Rifampicină, Colestiramină.

Nevoie scăzută de digitală:
— Limitarea funcţiei renale (nu în terapia cu Digitoxină).
— Hipotiroidism.
— Tratament cu vagolitice (Atropină, anticolinergice).
Vîrstă înaintată.

Scanned with OKEN Scanner

Bradicardizarea, de regulă, impune reducerea dozei de întreținere.

Un aspect particular se leagă de insuficiența cardiacă ce survine la un pacient cu insuficiență renală sau hepatică, sau cînd acestea din urmă complică o cardiopatie ajunsă în insuficiență cardiacă.

Practic vorbind, prima problemă care se pune este accea a alegerii glucozidului digitalic. Cînd cardiopatul decompensat are și manifestări de insuficiență renală este bine ca să alegem ca tonicardiac Digitalina (Digitoxina), drog ce se metabolizează hepatic și are și un ciclu entero-hepatic, iar cînd respectivul cardiopat este și un hepatic cu manifestări de insuficiență hepatică, este indicată Digoxina, glucozid cu metabolizare hepatică redusă. La pacienții cardiopați și cu insuficiență renală suferința renală se însoțește frecvent de tulburări hidro-electrolitice (hiper-sau hipokaliemie, hipercalcemie etc.), ca și de acidoză pe de o parte, iar pe de altă Digitalina (Digitoxina) ridică unele aspecte metabolice, o parte din ea transformîndu-se în Digoxină. În mare, dacă filtrarea glomerulară este scăzută la 30 ml/min (clearance creatinină), atunci dozele de digitalizare cronică se vor reduce la jumătate.

Pentru evitarea unor manifestări de intoxicație digitalică, este necesar să se adapteze doza de Digoxină în funcție de creatinina serică după cum urmează:

Creatinină mg/100 ml	Doza de Digoxină
Pînă la 1,2	1/1
Pînă la 2	1/2
Pînă la 3	1/3
Pînă la 4	1/4
Peste 4	1/4

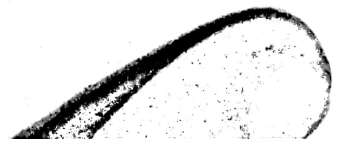
Dacă medicul nu are experiența utilizării Digitalinei, și are de îngrijit un cardiopat sub tratament cronic cu Digoxină și la acesta au apărut manifestări de insuficiență renală, atunci, dat fiind că în mare clearance-ul creatininei este asemănător cu cel al digoxinei, se va reduce doza de digoxină proporțional cu cît la % a scăzut clearance-ul la creatinină.

În cazul unui cardiopat decompensat cu manifestări de insuficiență hepatică, este de preferat, așa cum am mai menționat, Digoxina, β-Metildigoxina, glucozizi ce suferă o foarte redusă metabolizare hepatică și la care doza obișnuită de digitalizare și de întreținere poate fi menținută nemodificată.

Deși în practică vedem mai curînd bolnavi digitalizați insuficient prin utilizarea de doze inadecvate de digitală (de teama supradozajului), în unele cazuri medicul este confruntat și cu manifestări caracteristice supradozajului digitalic.

Cum se explică apariția fenomenelor de *intoxicația digitalică?* Sînt mai frecvente astăzi cazurile de supradozaj digitalic? În literatură, frecvența fenomenelor de intoxicație digitalică se raportează între 20 și 30%, indicînd o creștere față de unele cifre statistice mai vechi.

În rare cazuri este vorba de administrarea de doze inadecvate (mai mari) de glucozizi digitalici. De cele mai multe ori este vorba de cardiopatii vechi, evoluate, cu marcată alterare a fibrei miocardice, situații în care doza eficientă (aparent situată în limitele admise, considerate normale) devine toxică, marja de securitate între acestea două reducîndu-se apreciabil. În alte



Scanned with OKEN Scanner

situaţii, nu se ţine seamă de asocierea la cardiopatia decompensată a unei insuficienţe renale şi/sau hepatice, dozele de digitală nefiind (adecvat) reduse. Frecvent se uită că *vîrsta creşte sensibilitatea la digitalice* şi că dozele de digitală trebuie reduse, ajustate la omul în vîrstă, unde în mod fiziologic se produce şi o reducere a filtrării glomerulare, iar stocul de K se reduce. Pacienţii cu fibrilaţie atrială, tolerează bine cantităţi mai mari de digitală, iar o eventuală revenire la ritmul sinusal poate determina apariţia fenomenelor de supradozaj digitalic. Se acceptă ideea că frecvenţa crescută a cazurilor de intoxicaţie digitalică din zilele noastre se datoreşte mai ales asocierii cu diuretice foarte active ce se însoţesc şi de o depleţie de potasiu foarte marcată. Depleţia de potasiu este amplificată şi de utilizarea de laxative, de rezine schimbătoare de ioni ca şi de episoadele de vărsături şi diaree.

Dat fiind importanţa problemei vom prezenta pe scurt aspectele mai importante legate de supradozajul şi intoxicaţia digitalică.

Practic vorbind, *intoxicaţia digitalică* poate fi *acută*, situaţie ce se realizează cînd în scop de suicid, sau din eroare se ingeră cantităţi mai mari de digitală (1 flacon sau mai mult), sau se poate realiza în mod *subacut sau cronic* prin fenomene de supradozaj.

Orice glucozid tonicardiac, corect purificat şi dozat, poate antrena fenomene de intoxicaţie digitalică, dacă ţinem seama mai ales de considerentul că pentru glucozizii digitalici marja de securitate între doza terapeutică şi cea toxică este mică, ca şi de condiţiile menţionate ce pot favoriza apariţia fenomenelor de insuficienţă cardiacă. Aceasta poate fi favorizată şi de o serie de factori (v. tab. 7—X.)

Tabelul 7.X

Factori care favorizează intoxicaţia digitalică

Modificări ale unor etape farmacokinetice:
— Resorbţie.
— Volum de distribuţie efectiv.
— Eliminare renală.
Modificări ale toleranţei la digitală:
— Starea miocardului.
— Vîrsta.
— Electroliţi.
— Hipoxemie.
— Influenţe hormonale.
Interacţiuni cu alte medicamente.

În unele articole de specialitate, în special în ţările de limbă franceză din Europa, a apărut o nouă terminologie şi anume aceea de „impregnaţie digitalică".

„Impregnare digitalică" înseamnă persistenţa în ţesuturi şi torentul circulator a unui procentaj eficace de tonicardiac, doza de întreţinere nedepăşind posibilităţile de inactivare; cu alte cuvinte „în situaţia unei digitalizări corecte, optime organismul este impregnat cu digitală".

Depăşirea dozei zilnice care se inactivează duce la acumulare şi la apariţia fenomenelor de intoxicaţie digitalică.

Scanned with OKEN Scanner

Intoxicația acută cu digitală reprezintă o urgență medicală, pacientul va fi internat într-un serviciu prevăzut cu reanimare, deoarece aceasta antrenează grave tulburări de conducere și de excitabilitate, necesitînd frecvent introducerea unei sonde santinelă cu antrenare electrosistolică.

În ceea ce privește intoxicația digitalică subacută, medicul care conduce un tratament cu digitalice va urmări atît clinic cît și Ecg eventuale semne și simptome de supradozaj.

Clinic va cerceta: *apariția manifestărilor digestive: anorexie, greață, vărsături, diaree, apariția de extrasistole*, în special tendința lor la sistematizare, *accelerarea sau eventual regularizarea ritmului* (v. tab. 7.XI).

Tabelul 7.XI

Principalele manifestări clinice și de laborator în intoxicația digitalică

Manifestări digestive	*Manifestări neurologice*	*Manifestări cardiace* (ECG)	*Semne de laborator*
Inapetență Greață Vărsături Diaree Dureri abdominale	Cefalee Neliniște Insomnie Depresiune Dezorientare Psihoză Delir Tulburări de vedere	*Sinusale și atriale:* Bradicardie sinusală Aritmie sinusală Oprirea sinusului Bloc s—a Tahicardie sinusală Tahicardie paroxistică cu bloc a—v Extrasistole Fibrilație, Flutter atrial *Nod a—v:* Ritm nodal, cu sau fără disociație a—v Extrasistole Bloc a—v, gr. I—III *Sistemul His-Purkinje:* Extrasistole ventriculare Tahicardie paroxistică ventriculară Flutter, fibrilație ventriculară *Modificări rare:* Alternanță electrică Bloc de ramură dreaptă, stîngă Bloc de ramură bidirecțional	Digitalemia determinată radioimunologic: Digoxină $>2{,}5$ ng/ml Digitoxină >25 ng/ml $Ca^{++} \times K^{+}$ (mEq) >300 în salivă

Ecg se obțin o serie de date cum ar fi: *modificările de ST-T* considerate astăzi ca semne de impregnare digitalică, prezența de Es, adesea bigeminate sau multifocale, ca și de alte aritmii induse de digitală în special nodale *(tahicardii nodale neparoxistice și paroxistice)*, ca și *tahicardii ventriculare.* Vom acorda atenție *tulburărilor de conducere*, în cazul supradozajului digitalic consemnîndu-se diferite grade de bloc, de la gr. I la gr. III.

Scanned with OKEN Scanner

Unii autori atrag atenţia asupra valorii recunoaşterii unei aritmii cardiace induse de digitală, ca singur element indicator al intoxicaţiei digitalice, cum ar fi apariţia de aritmii nodale la bolnavii cu fibrilaţie atrială şi sub tratament tonicardiac.

În caz de supradozaj digitalic se impune: *suprimarea glucozidului digitalic* (iar cînd nu este realizabilă, diminuarea sau rărirea dozelor); administrarea de CIK (cu excepţia bolnavilor în hiperkaliemie, sau cu tulburări de conducere); *administrarea de Difenilhidantoină*, 250 mg i.v lent, şi/sau de *Xilină*, 1 mg/kg/corp, ca şi de *Atropină sulfurică* (iv 0,5 mg la 6—12 ore, în caz de bradicardie excesivă (vezi medicaţia antiaritmică).

Cînd bradicardia este excesivă, se recomandă introducerea unui cateter cu pacemaker „à demande".

În intoxicaţia acută cu digitală, ca tratament (v. tab. 7-XII) se impune administrarea de urgenţă de *EDTA sodică*, sau de *versenat de sodiu*, care sînt *agenţi* chelatori, acreditaţi ca eficienţi (EDTA în perfuzie glucozată 5%, 0,5—4 g sau 3 g versenat sodic, i.v. lent în 10—15 minute). Îşi păstrează utilitatea şi *Atropina sulfurică* 0,5—1 mg, iv tot la 6 h ca şi *ClK* sub formă de perfuzie glucozată 5%, în doza de 40—60 mEq. Mai pot fi folosiţi colestiramina şi cărbunele medicinal pentru a fixa glucozizii încă neresorbiţi sau eliminaţi prin bilă în lumenul intestinal.

Tabelul 7.XII

Tratamentul intoxicaţiei digitalice

1. Suprimarea medicaţiei digitalice.
2. Corecţia hipokaliemiei, hipoxemiei.
3. Perfuzie cu K, 30—45 mEq/oră (nu cînd $K^+ > 5$ mEq şi în caz de bloc important a—v).
4. Fenilhidantoină 250 mg i.v. lent, la 8 ore interval, în caz de ritm nodal cu conducere rapidă, de tahicardie paroxistică ventriculară şi de extrasistole polimorfe şi frecvente.
5. Atropină 0,5—2 mg, i.v. în bradicardie sinusală, bloc S-a, bloc a—v, gr. I—III.
6. Xilină în tahicardie paroxistică ventriculară, beta-blocante în tahicardia paroxistică atrială cu conducere rapidă.
7. Pacemaker temporar transvenos în bradicardie importantă (eventual profilactic).
8. Cardioversie în tahicardiile refractare la medicaţie, în flutter şi fibrilaţie ventriculară.

Apariţia tulburărilor de conducere atrio-ventriculare impun, cînd este realizabil, introducerea unei sonde santinelă cu pacemaker la comandă şi în lipsă, instalarea unei perfuzii cu *lactat de sodiu molar*.

Se mai utilizează *Difenilhidantoină* iv, *Procainamida* i.v şi im, Xilina, i.v. ca şi *Beta-blocanţi*, în cazul apariţiei unor tulburări de excitabilitate. Prima, în special, care poate deplasa glucozizii de pe receptorul ATP-azic membranar, are efecte bune în tulburările de excitabilitate postdigitalice.

În ultimii ani s-au folosit ca agent terapeutic anticorpi specifici, în special antidigoxină, cu rezultate mai mult decît încurajatoare.

Există *contraindicaţii privind tratamentul cu glucozizi tonicardiaci?*

Practic vorbind nu ar fi contraindicaţii în ultizarea terapeutică a glucozizilor tonicardiaci. Totuşi aceştia sînt contraindicaţi în prezenţa unor tulburări grave de conducere atrio-ventriculară, în caz de tahicardie ventriculară, în caz de extrasistole polimorfe şi politope ventriculare apărute sub tratament tonicardiac.

Scanned with OKEN Scanner

Şi, totuşi, în urmă cu cîteva decade, se utilizau, fără inconveniente, digitalice la bolnavii cu insuficienţă cardiacă şi bloc complet atrio-ventricular. Astăzi este de recomandat în asemenea cazuri introducerea unui pacemaker şi digitalizare cronică.

În fine, unii autori, în cazuri disperate de insuficienţă cardiacă cu tahicardie ventriculară, au utilizat glucozizi tonicardiaci. Credem totuşi că este mai cuminte restabilirea ritmului sinusal şi apoi digitalizarea.

În practica medicală, bolnavii în insuficienţă cardiacă sînt supuşi unei terapii complexe şi alături de digitală se indică şi alte droguri cum ar fi: *diuretice foarte potente, antiinflamatoare nespecifice, sedative, rezine schimbătoare de ioni, săruri de K, laxative, antispastice, hipolipemiante* etc. Asocierea unor astfel de droguri poate întîrzia efectul digitalic, sau să precipite fenomenele de intoxicaţie digitalică.

Multe din aceste droguri determină o depleţie de K şi de aci, riscul precipitării fenomenelor de supradozaj; vom fi deci atenţi la kaliemie în cazul asocierii de saluretice, salicilaţi, rezine schimbătoare de ioni, laxative.

Unele droguri favorizează apariţia manifestărilor de supradozaj digitalic prin creşterea resorbţiei intestinale a glucozizilor (antispasticele, Neomicina) sau prin blocarea sistemelor enzimatice din microsomii hepatici (Clofibratul, IMAO).

Alte droguri cresc toleranţa la digitală, fie prin accelerarea tranzitului intestinal (metoclopramida de exemplu), fie prin blocarea resorbţiei intestinale, sau a ciclului entero-hepatic (colestiramina). În fine, unele droguri antagonizează cu efectele digitalice şi indirect ar elimina riscul de intoxicaţie digitalică, cum este cazul cu beta-blocantele, Chinidina, Procainamida şi Difenilhidantoina.

Glucozizii tonicardiaci îşi au indicaţia majoră în insuficienţa cardiacă stîngă, în insuficienţa cardiacă congestivă şi în tulburările de ritm supraventriculare, în special cînd acestea sînt cu ritm rapid. Sînt de asemenea utili în insuficienţa cardiacă dreaptă, dar rezultatele în astfel de cazuri sînt mai puţin spectaculare.

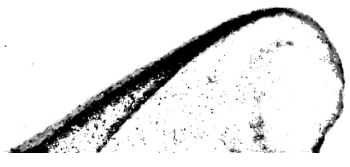
7.1.3.2. CÎTEVA ASPECTE PARTICULARE PRIVIND TERAPIA CU GLUCOZIZI TONICARDIACI

Digitalicele şi Magneziul. La cardiopaţii decompensaţi, sub tratament cronic cu digitală şi diuretice (saluretice), s-a semnalat existenţa unei hipomagneziemii, ce ar favoriza o hipokaliemie intracelulară şi în consecinţă şi unele tulburări de ritm.

Sărurile de Mg, în special SO_4Mg în soluţie 20% s-au încercat în terapia unor tahicardii paroxistice atriale şi/sau ventriculare, însă rezultatele nu au fost încurajatoare.

Digitalicele şi Calciul. Dat fiind sinergismul digitală-calciu cu efecte asupra permeabilităţii membranei celulare şi producerii de hipokaliemie intracelulară, ca şi posibilitatea survenirii decesului la cei digitalizaţi post-calciterapiei, se contraindică în mod formal calciterapia la pacienţii digitalizaţi cronic.

Digitalicele şi rezerpina. Deşi în urmă cu cîteva decade o astfel de asociere se făcea pentru potenţializarea acţiunii bradicardizante a digitalicelor, în



prezent se contraindică, deoarece rezerpina spoliază miocardul de catecolamine şi precipită apariţia fenomenelor toxice.

Intervalul Digitală-Strofantină. Această problemă se punea în urmă cu cîteva decade, cînd nu existau alte preparate digitalice injectabile i.v. şi cînd survenirea unui edem pulmonar acut la un pacient digitalizat cronic impunea o terapie de urgenţă cu Strofantină. Se recomanda un interval liber de 2—10 zile.

Evident aspectul de fond este acelaşi şi astăzi: dacă pacientul este supradigitalizat există acelaşi pericol de apariţie de incidente sau accidente de supradozaj şi cu Strofantină şi cu un alt preparat digitalic ce se aplică iv. Dacă este vorba de o digitalizare incompletă, atunci efectul este acelaşi şi cu Strofantină şi cu Digitalină sau Digoxină iv, adică de rezolvare a situaţiei de urgenţă, fără nici un fel de incidente.

Asocierea digitală-chinidină. Din punct de vedere fiziologic, după expresia lui Léquime, asocierea digitală-chinidină pare o erezie. Autorii care au practicat aceată terapie s-au arătat dezamăgiţi deşi au fost obţinute şi rezultate bune (B. Theodorescu, Lénègre).

În ceea ce ne priveşte, evităm o astfel de asociere, iar atunci cînd o facem nu trebuie să existe cardiomegalie şi nici o digitalizare masivă, iar dozele de chinidină vor fi moderate (0,20—0,40 g/zi).

Să fim îndeosebi atenţi la interacţiunea Digoxină-Chinidină, deoarece chinidina are capacitatea de a deplasa Digoxina din locurile de fixare tisulară favorizînd astfel creşterea nivelului plasmatic al digoxinemiei şi explicînd astfel tulburările de ritm, expresia toxicităţii digitalice, în caz de asociere Digoxină-Chinidină.

Digitalicele şi tulburările de ritm. Efectele digitalicelor sînt foarte utile în caz de tulburări de ritm supraventricular. Ele sînt indicate în:

a. *fibrilaţia atrială paroxistică*, mai ales la cei cu o cardiopatie sau la cei ameninţaţi de insuficienţă cardiacă (persoanele mai în vîrstă);

b. *fibrilaţia atrială cronică*, pentru a menţine o alură ventriculară convenabilă în jur de 70/min;

c. *flutterul atrial* cu blocaj 2/1—3/1, cînd se poate obţine reconversia în ritm sinusal, sau trecerea în fibrilaţie atrială. Cînd flutterul este de dată recentă şi s-a convertit în fibrilaţie atrială, se va da în continuare chinidină, pentru a obţine revenirea la ritmul sinusal.

d. *tahicardiile paroxistice supraventriculare*, mai ales la persoanele mai în vîrstă, sau care tolerează rău tulburarea de ritm.

Digitalicele şi blocul complet a-v. Cînd nu avem posibilitatea plasării unui pacemaker, putem încerca digitalizarea (evident cînd pacientul este în insuficienţă cardiacă), utilizînd mai ales Digoxina sau Lanatosidul C, glucozizi ce se elimină mai rapid.

Digitalicele şi infarctul miocardic. Digitalicele sînt indicate în cazurile de infarct miocardic complicate cu fibrilaţie atrială cu ritm rapid sau insuficienţă cardiacă de grade variate. Digitala nu se va administra în infarctele miocardice necomplicate, sau în infarctele miocardice complicate cu bloc atrio-ventricular, cu tahicardie ventriculară, sau cu Es. ventriculare, în special polimorfe şi politope.

Digitalicele şi cordul pulmonar. Unii autori au afirmat că digitalicele sînt inactive şi chiar nocive în cordul pulmonar decompensat. Experienţa clinică

Scanned with OKEN Scanner

infirmă astfel de afirmații. Efectele sînt mai puțin spectaculare pentru că digitalicele reprezintă numai o parte din tratamentul insuficienței cardiace drepte.

Totuși, tulburările de ritm, din care unele severe, remarcate în cursul terapiei cu glucozizi tonicardiaci la cei cu cord pulmonar, se explică nu atît prin toxicitatea digitalică, cît mai ales prin insuficiența respiratorie însoțită de hipoxemie. Aceasta din urmă prin stimulare simpatică endogenă (crește nivelul catecolaminelor circulante) scade pragul pentru inducerea aritmiilor; prin asociere de hipotasemie (adesea indusă sau accentuată de diuretice) și de alcaloză metabolică favorizează apariția manifestărilor toxice digitalice la doze mai mici de glucozizi tonicardiaci, uneori chiar în limitele dozelor terapeutice.

Asocierea digitalice — diuretice. Prezența unor edeme cardiace nu impune obligatoriu administrarea concomitentă imediată a digitalicelor cu un diuretic.

De regulă, ele trebuie tratate inițial numai cu digitală, repaus și dietă hiposodată. Asocierea de la început și nu în caz de urgență, a digitalicelor cu diureticele implică unele riscuri și nu este indicată deoarece nu permite aprecierea răspunsului inimii la digitală și nevoia individuală de digitală, iar pe de altă parte poate provoca, datorită unei diureze prea precipitate și masive complicații tromboembolice și tulburări electrolitice.

Asocierea imediată a celor două droguri este însă indicată în situația de urgență, cum sînt: edemul pulmonar acut de cauză cardiacă, stările de anasarcă cu revărsate cavitare și limitarea gravă a respirației.

De regulă este de dorit ca tratamentul de durată să se facă cu digitală, care ameliorează specific contractilitatea scăzută a miocardului și numai după ce s-a testat individual limita acțiunii terapeutice a digitalei se poate asocia pentru scurt timp, intermitent sau pentru o terapie de lungă durată și un saluretic. Această asociere este indicată în toate formele de insuficiență cardiacă cronică cu edeme incomplet rezolvate de digitală, în edemele pulmonare cronice recidivante, cum sînt cele din stenoza mitrală, în insuficiența cardiacă stîngă cu stază pulmonară și edeme și în insuficiențele cardiace în care există și o hipertensiune arterială.

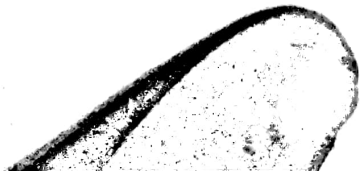
Interacțiuni ale digitalicelor cu unele medicamente. Asocierea la digitalice a unor medicamente le poate modifica biodisponibilitatea, și deci și acțiunea lor. Acest proces se referă în special atunci cînd se folosește digoxina a cărei resorbție intestinală este aproape 100%. Dintre principalele interacțiuni menționăm:

— Neomicina scade remarcabil resorbția digoxinei, datorită probabil precipitării sărurilor biliare și modificării consecutive a mediului de resorbție.

— Colestiramina fixează atît acizii biliari cît și Digoxina, scăzîndu-i astfel biodisponibilitatea; la fel poate acționa și cărbunele medicinal.

— Antacidele reduc biodisponibilitatea digoxinei iar preparatele ce conțin kaliu sau pectine produc o adsorbție a acesteia.

— Medicamentele care modifică tranzitul intestinal pot modifica biodisponibilitatea digoxinei: anticolinergicele care scad motilitatea intestinală îi cresc biodisponibilitatea, iar metoclopramida și laxativele folosite abuziv care accelerează tranzitul gastro-intestinal îi reduc biodisponibilitatea.



Scanned with OKEN Scanner

7.2. XANTINELE

Dintre acestea ne interesează xantinele metilate, în special *teofilina* care este o 1,3-dimetilxantină şi sarea sa solubilă — *teofilinetilendiamina* sau *aminofilina*. Dintre celelalte xantine metilate amintim de *cafeina* care este o 1,3,7-trimetilxantină şi *teobromina* sau 3,7-dimetilxantină.

Acest grup de substanţe au următoarele acţiuni farmacologice:

— stimulează sistemul nervos central;

— cresc debitul urinar şi fluxul sanguin renal, inhibînd în acelaşi timp reabsorbţia tubulară a Na;

— acţiune cardio-vasculară exprimată prin efect inotrop şi cronotrop pozitiv, cu creşterea debitului cardiac şi vasodilataţie periferică;

— după unii autori xantinele ar dilata coronarele şi ar creşte debitul sanguin coronarian;

— relaxează musculatura netedă, în afară de cea a vaselor, cum ar fi pe căile biliare sau pe tractul bronşic.

Aşadar, teofilina şi mai ales aminofilina produc o creştere a debitului cardiac, concomitent cu scăderea presiunii în atriul drept, deci o scădere a presiunii de umplere venoasă a inimii. Creşterea debitului cardiac se datoreşte efectelor inotrop şi cronotrop pozitive ale drogului ca şi vasodilataţiei periferice concomitente. Astăzi se consideră că această creştere a capacităţii de contracţie a inimii se datoreşte exercitării unui efect inhibitor asupra fosfodiesterazei şi creşterii miocardice a nivelului AMP ciclic. La aceasta s-ar adăuga o disponibilitate mai bună de ioni de calciu şi eliberarea de catecolamine endogene.

Efectul stimulant asupra cordului exercitat de xantinele metilate şi sărurile acestora se exercită aproape imediat după administrarea acestora i.v. însă este de scurtă durată — aproximativ 20—30 minute.

Xantinele sînt utile în tratamentul episoadelor acute de insuficienţă cardiacă. Este indicat să li se asocieze preparate digitalice. Autorii americani le folosesc în cursul insuficienţei coronariene, atît în formele cronice, dar mai ales în cursul episoadelor majore, adică a infarctului miocardic.

7.3. GLUCAGONUL

Glucagonul este un hormon cu structură polipeptidică, secretat de celulele α din insulele Langerhans şi este cunoscut şi sub numele de *„principiul pancreatic hiperglicemiant şi glicogenolitic"*. A fost descoperit în anul 1923, acţiunea sa de bază fiind stimularea glicogenolizei hepatice, iar proprietăţile sale cardio-vasculare au fost semnalate de Farah şi Tuttle în 1960. De abia în 1968 au fost adîncite proprietăţile sale inotrop şi cronotrop pozitive, datorită lucrărilor lui Regan şi colab., Lucchesi şi colab., Steiner şi colab. etc.

Glucagonul creşte capacitatea contractilă a inimii, ca şi frecvenţa cardiacă. Iniţial, pe cordul izolat, efectele acestea au fost suprimate de β-blocante. Pe cordul intact β-blocantele nu suprimă efectele cardio-vasculare ale glucagonului.

Datele experimentale au evidenţiat utilitatea glucagonului în cazurile de depresie a nodului atrio-ventricular, datorită ameliorării automatismului

Scanned with OKEN Scanner

acestui nod, de unde şi posibila sa utilitate în cazurile de bloc atrio-ventricular intermitent sau complet.

Tot experimental s-a demonstrat că glucagonul se poate administra fără riscuri la animalele masiv digitalizate, de unde şi utilizarea sa în cazurile de supradozaj digitalic. În alte experienţe s-a demonstrat că administrat direct intracoronarian se realizează o scădere a rezistenţei vasculare coronariene, de unde posibilitatea administrării fără probleme la coronarieni.

Nu se cunoaşte încă prin ce mecanism creşte glucagonul capacitatea de contracţie miocardică. Este posibil ca acest efect să fie în legătură cu creşterea concentraţiei miocardice de AMP ciclic, prin stimularea adenilciclazei şi prin creşterea pool-ului de calciu sarcotubular.

Studiile făcute pe om au arătat că glucagonul, în doză de 3—10 mg, administrat i.v. produce efecte cronotrop şi inotrop pozitive. Astfel creşte indexul cardiac, presiune arterială medie, frecvenţa cardiacă. Presiunea telediastolică a VS şi rezistenţa vasculară sistemică nu sînt semnificativ modificate. Efecte secundare, ca greaţă şi vărsături, au fost semnalate în unele cazuri.

Glucagonul îşi păstrează efectele sale cardiovasculare şi la pacienţii bine digitalizaţi şi nu determină tulburări de ritm. Datorită proprietăţilor cronotrop şi inotrop pozitive, glucagonul s-a dovedit foarte eficient în cazurile de sindrom cu debit cardiac mic după chirurgia cardio-vasculară.

A fost utilizat cu oarecare beneficii şi în cazurile de infarct miocardic complicate de şoc cardiogen.

Datele acumulate pînă în prezent, atît experimentale, cît şi clinice au precizat efectele cardio-vasculare ale glucagonului:

1. Acţiune certă inotrop pozitivă.
2. Efectele glucagonului sînt evidente atît la cei digitalizaţi, cît şi după administrarea de glucozizi tonicardiaci.
3. Rezerpina şi propranololul nu suprimă efectul cronotrop pozitiv, deci acest efect nu este mediat de catecolamine.
4. Creşte frecvenţa pacemakerilor sino-atriali şi atrio-ventriculari, neinfluenţînd rata pacemakerilor idioventriculari.
5. Creşte viteza impulsurilor prin joncţiunea a-v, prin scurtarea perioadei refractare a celulelor joncţionale.

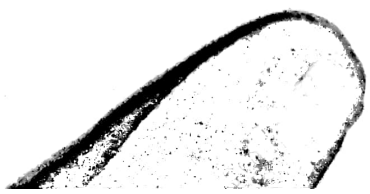
Glucagonul ar putea deveni extrem de util în combaterea depresiunii cardiace şi în special a întîrzierii în conducerea atrio-ventriculară, determinate de beta-blocanţi.

6. Nu produce ritmuri ectopice.
7. Creşte excreţia renală de apă şi electroliţi.

S-au stabilit următoarele indicaţii clinice ale glucagonului:

A. Ca agent terapeutic la cei cu sindrom debit cardiac mic secundar intervenţiilor pe cord.
B. În şocul cardiogen ce complică infarctul miocardic sau în alte circumstanţe ce se însoţesc de insuficienţă cardiacă acută.
C. În unele forme de insuficienţă cardiacă zise refractare la terapia obişnuită.
D. Pentru combaterea efectelor nedorite ale beta-blocantelor, în special acţiunea de deprimare cardiacă, cu scăderea inotropismului şi întîrzierea în conducerea a-v.

Glucagonul se utilizează în perfuzie i.v. continuă, în doză de 4 mg/h, cu ajutorul unui cateter perfuzor special, care permite eliberarea dozei amin-



tite în nu mai mult de 20 ml/h. Durata perfuziilor este variabilă, 1—2 zile, pînă la 10—13 zile.

Ca reacţii adverse s-a amintit deja de greaţă şi vărsături, care ţin de doză şi de rata de administrare. S-a mai semnalat, mai ales în cazul perfuziilor de durată, hipoglicemia, hipokaliemia. La hipertensivi, cînd se bănuieşte existenţa unui feocromocitom, nu se va administra glucagon, deoarece acesta favorizează eliberarea de catecolamine.

7.4. AMINELE SIMPATOMIMETICE

Aminele simpatomimetice sau catecolaminele nu se folosesc în tratamentul insuficienţei cardiace congestive, deoarece efectele cardiace (creşterea frecvenţei cardiace, a debitului bătaie şi a debitului cardiac), consecinţă a creşterii contractilităţii miocardice, sînt mascate de efectele vasculare şi reflex vagale.

Unele din acestea sînt însă utile în caz de şoc însoţit şi de diverse grade de insuficienţă cardiacă, aşa cum se întîmplă mai ales în infarctul miocardic însoţit de şoc cardio-circulator.

Dintre aminele simpatomimetice menţionăm: *norepinefrina (noradrenalina)* — mediatorul natural al sistemului simpatic: *epinefrina* (adrenalina), care este hormonul medulo-suprarenalian; *dopamina* sau Intropin, un precursor al norepinefrinei; *isoproterenolul* (isuprelul, isoprenalină), care este un produs de sinteză cu structură oarecum analoagă cu dopamina; *metaraminolul* sau Aramina, care este un agent presor cu efecte similare cu ale norepinefrinei; *dobutamina*, un produs de sinteză cu nucleul de bază asemenea norepinefrinei.

Vom prezenta pe scurt aceste aminosimpatomimetice.

Norepinefrina. După cum este binecunoscut, norepinefrina este mediatorul natural al sistemului nervos simpatic şi acţionează stimulînd atît alfa- cît şi beta-receptorii adrenergici. În doze mici acţiunea dominantă este legată de stimularea beta receptorilor, pe cînd în doze mai mari efectele sînt legate de stimularea alfa-receptorilor. Astfel se explică de ce uneori pe primul plan se situează acţiunea inotrop şi cronotrop pozitivă şi de ce în alte situaţii domină efectele vasoconstrictoare periferice, cu creşterea tensiunii arteriale, dar cu bradicardie reflexă şi scăderea debitului cardiac.

Ea produce deci creşterea contractilităţii cardiace, creştere tensională în scopul asigurării perfuziei organelor vitale, dar şi creşterea postsarcinii pentru ventriculul stîng. Efectul final rezultă din efectul de balanţă între cele 2 grupe de manifestări. În ultimul timp s-a încercat a se contrabalansa efectele periferice ale norepinefrinei prin asocierea sa cu un agent blocant, în speţă phentolamina.

Norepinefrina scade fluxul sanguin în toate sectoarele vasculare, cu excepţia creierului şi coronarelor. Norepinefrina creşte consumul de oxigen miocardic şi poate induce aritmii uneori grave. Nu s-a impus în terapia infarctului de miocard complicat cu insuficienţă cardio-circulatorie.

Epinefrina. Nici epinefrina nu a intrat în terapia curentă, deoarece pe lîngă efectul inotrop pozitiv, produs prin stimularea beta-receptorilor miocardici se realizează şi o vasoconstricţie periferică (hormonul produce stimularea alfa-/ şi beta-receptorilor periferici, predominînd însă stimularea alfa) cu vaso-

Scanned with OKEN Scanner

constricție în special renală, de unde diminuarea filtrării glomerulare și retenție de Na. De remarcat că efectul epinefrinei diferă pe diverse teritorii vasculare: vasoconstricție tegumentară, renală și mezenterică și vasodilatație în musculatura scheletică.

Ca și norepinefrina crește consumul de O_2 miocardic și poate favoriza apariția aritmiilor.

Dopamina (Intropin). Acest agent terapeutic se poate considera ca un precursor al norepinefrinei.

Dopamina stimulează receptorii beta din miocard și prin aceasta are un efect inotrop pozitiv; concomitent determină și o eliberare de norepinefrină din locurile de stocaj. Efectul inotrop pozitiv este destul de marcat, pe cînd efectul cronotrop pozitiv este mult mai redus. Dopamina crește deci capacitatea contractilă a miocardului, fără o accelerare a frecvenței cardiace.

În ceea ce privește efectele sale vasculare, acestea sînt în funcție de doză și rezultă din stimularea receptorilor alfa- și beta-adrenergici ca și a receptorilor dopaminergici.

Produce o vasodilatare în teritoriul renal și mezenteric, de unde o creștere a filtrării glomerulare și o natriureză crescută; în ansamblu produce o scădere moderată a rezistențelor arteriale sistemice și numai rareori poate determina o hipotensiune arterială mai marcată.

În doze mari, domină efectele alfa-stimulatoare periferice, cu creștere tensională și deci consum crescut de O_2 miocardic.

Drogul se utilizează în majoritatea stărilor de șoc, dar mai ales în acelea în care există o componentă cardiogenică, cum se întîmplă în infarctul miocardic complicat cu șoc cardiogen: totuși în astfel de cazuri efectul este de foarte scurtă durată și adesea minim; este mai eficace în șocul cardiogen din cursul chirurgiei cardio-vasculare.

Dopamina se administrează sub formă de perfuzie i.v. cu o doză inițială de 2—5 μg/kg/min, putîndu-se crește progresiv, pînă la o doză de 30 μg/kg/min.

Se recomandă ca mai înainte de a se începe o terapie cu dopamină să se corecteze hipovolemia cu plasmă, sînge sau substituenți, astfel ca presiunea centrală venoasă să fie în jur de 15 cmH_2O.

Este bine ca perfuzia să se realizeze cu ajutorul unei pompe cu debit constant. Apariția tahicardiei și a extrasistolelor impune diminuarea dozei de perfuzie. De asemenea poate apare greață, vărsături, iar în unele cazuri manifestări hipoxemice, consecutive deschiderii șunturilor intrapulmonare.

Isoproterenolul (Isuprel, Isoprenalină). Se consideră unul din cei mai activi agenți simpatomimetici, fiind un beta-stimulator pur, deci fără efect asupra receptorilor alfa-adrenergici și dopaminergici.

Stimulînd beta-receptorii adrenergici miocardici are efecte inotrop și cronotrop pozitive cu creșterea importantă a debitului cardiac; la acestea se mai adaugă și efectul beta-stimulării periferice, cu vasodilatație periferică și scăderea postsarcinii, ameliorînd astfel contracția miocardică.

Utilizarea sa este limitată însă de tahicardia care însoțește stimularea miocardică (isoproterenolul stimulează pacemakerul sino-atrial, dar și nodul a-v, de unde și indicația sa în bradicardiile marcate sau în blocul atrioventricular).

Scanned with OKEN Scanner

În afară de tahicardie mai poate favoriza apariţia de aritmii, alt efect nedorit, care îi limitează de asemenea utilizarea.

Isoproterenolul scade rezistenţele vasculare periferice prin stimularea betareceptorilor arteriali, efect util, care ameliorează debitul cardiac prin scăderea post-sarcinii; de asemenea diminuă fracţia de regurgitaţie din cursul insuficienţelor aortice severe. În fine, poate accentua insuficienţa coronariană şi precipita o criză de angor, prin creşterea travaliului cardiac şi deci a consumului de O_2 miocardic.

Creşterea debitului cardiac nu se realizează însă decît printr-o creştere a travaliului cardiac şi a consumului O_2, ceea ce limitează mult utilizarea sa terapeutică.

Drogul este totuşi util în bradicardiile marcate, în unele forme de bloc atrio-ventricular.

Metaraminolul (Aramina). Este cunoscut ca un agent presor cu efecte asemănătoare ca cele ale norepinefrinei; efectele sale simpatomimetice sînt produse în mod indirect, prin eliberarea de norepinefrină din locurile de stocaj ale acesteia.

Are efecte inotrop pozitive, prin stimularea betareceptorilor cardiaci şi deci creşte debitul cardiac; concomitent, avînd şi o acţiune de stimulare a alfa-receptorilor periferici, creşte rezistenţa periferică, creşte tensiunea arterială şi odată cu acestea şi post-sarcina. Cum dintre aceste 2 acţiuni, domină stimularea alfa-receptorilor, acţiunea sa inotrop pozitivă cade pe un plan secundar.

Dobutamina. Dobutamina este un produs de sinteză, care are o acţiune inotrop pozitivă evidentă şi efecte vasculare mai puţin marcate (privind în special creşterea tensională); de asemenea efectul cronotrop este mai puţin marcat decît al celorlalte amine simpatomimetice.

Datele experimentale au scos în evidenţă efectele sale asupra miocardului, cu creşterea debitului cardiac, a debitului bătaie, creşterea dP/dt max., ca şi a vitezei de scurtare a musculaturii ventriculare, în timp ce presiunea telediastolică ca şi diametrul ventriculului stîng, practic nu se modifică.

Deşi drogul apare ca promiţător în tratamentul insuficienţei cardiace, utilizarea sa este totuşi limitată, deoarece are un efect vaso-dilatator dominant, în special la musculatura striată.

S-a încercat folosirea sa în clinica umană, în special în insuficienţa cardiovasculară marcată, însoţită de debit cardiac redus.

Necesită încă lucrări de control.

În concluzie sînt de reţinut în primul rînd acele simpatomimetice care au o acţiune beta-stimulantă pură sau acelea la care efectele alfastimulante sînt mai puţin marcate şi care îşi au indicaţia majoră în tratamentul şocului cardiogen.

7.5. AGENŢI SAU DROGURI VASODILATATOARE CE SCAD POSTSARCINA

Vasodilatatoarele prin scăderea rezistenţelor arteriale periferice duc la creşterea debitului cardiac, prin scăderea postsarcinei. Creşterea debitului sistolic produce o scădere a volumului rezidual postsistolic şi deci o scădere consecutivă a presarcinii. Unele din aceste vasodilatatoare au şi o acţiune

Scanned with OKEN Scanner

directă asupra tonusului venos, conducînd și la o scădere a întoarcerii venoase, la o ameliorare a presarcinii. Evident, este de evitat o scădere prea marcată a presarcinii, deoarece aceasta ar avea ca efect o scădere a debitului cardiac.

Dintre aceste droguri vasodilatatoare se utilizează:

— *Phentolamina* (Regitine), care se poate administra parenteral cît și per os.

— *Nitroprusiatul de sodiu*, numai i.v.

— *Nitroglicerina* per os și uneori injectabil, dar și percutan sau sub formă de spray.

— *Arfonadul*, care este un ganglioplegic, un derivat de trimetafan și cu administrare în special parenterală.

— *Hidralazina*, per os.

— *Fenoxibenzamina*, per os.

— *Prazosinul* (Minipress), per os.

Phentolamina (Regitine). A fost sintetizată în 1949 de Meier și colab. și face parte din grupul imidazolinei. Este un agent alfa-blocant și a fost utilizată în special în diagnosticul feocromocitomului. Producînd o relaxare a fibrelor musculare netede din pereții vasculari, determină o reducere marcată a rezistențelor arteriolare, ca și o scădere a tonusului venos. Scade de asemenea rezistența vasculară pulmonară.

Phentolamina nu exercită vreo acțiune directă asupra miocardului, dar îmbunătățește performanța VS; are și efect antiaritmogen și antispasmodic, în special în astmul indus de histamină.

Infarctul miocardic se complică adesea cu insuficiență cardiacă, iar terapia utilizată — digitalice, aminovasopresoare, diuretice — s-a dovedit dezamăgitoare, deoarece digitalicele nu conduc totdeauna la o creștere a debitului cardiac, simpatomimeticele pot accentua insuficiența cardiacă prin creșterea postsarcinii, iar diureticele, prin scăderea marcată a întoarcerii venoase, pot accentua scăderea debitului cardiac.

În anul 1975 Perret și colab. au încercat terapia vasodilatatoare în astfel de cazuri.

De atunci au apărut o serie de comunicări care subliniază efectele binefăcătoare ale terapiei vaso-dilatatoare, în special cu Regitine și Nitroprusiat de sodiu în cursul insuficienței ventriculare stîngi, ce complică infarctul miocardic acut.

În ceea ce privește phentolamina (Regitine), s-a constatat:

1. Infarctul miocardic complicat cu insuficiență ventriculară stîngă reacționează bine la acest drog, efectele fiind superioare față de cele obținute prin digitalice, diuretice.

2. Și în infarctele complicate cu șoc și insuficiență ventriculară stîngă se obțin oarecare rezultate cu Regitină.

3. Phentolamina nu are efect inotrop pozitiv.

4. Poate avea un oarecare efect metabolic pe miocard, diminuînd nevoile de O_2 ale acestuia.

Drogul se găsește sub formă de fiole, conținînd 10 mg, și sub formă de comprimate de 20 mg.

Se administrează i.v. în doză de 0,1—0,4 mg/min; doza se adaptează după efectele hemodinamice (apariția tahicardiei).

Este indicat ca perfuzia să se realizeze cu ajutorul unei pompe Harvard, ce permite realizarea unui ritm de perfuzie adecvat. Perfuzia se poate menține

între 6 și 80 ore, urmărindu-se ca tensiunea să nu scadă sub 100 mmHg, iar tahicardia să nu depășească 120 pe min.

Sub perfuzie se realizează o scădere a presiunii diastolice din artera pulmonară, a presiunii arteriale medii, și o creștere a indexului cardiac.

Reacțiile adverse constau din: tahicardie, hipotensiune arterială și scăderea debitului cardiac.

Phentolamina s-a dovedit a fi eficientă în tratamentul insuficienței cardiace acute, datorită infarctului miocardic, sau hipertensiunii arteriale.

D.H. Taylor a încercat asocierea, la insuficiențele cardiace severe, cu aspect zis ireductibil, de phentolamină per os cîte 40 mg. de 3 ori pe zi. S-a obținut o scădere a presiunii diastolice și o oarecare ameliorare a simptomelor, concomitent cu o scădere a presiunii de umplere a VS și o oarecare creștere a debitului cardiac. Mai sînt însă necesare studii de control.

Phentolamina, mai ales în asociere cu un beta-blocant (oxprenolol), poate fi utilă în tratamentul anginei de piept și a hipertensiunii arteriale. De asemenea s-a sugerat utilizarea sa în cordul pulmonar. Avînd un efect spasmolitic a fost indicată în astmul bronșic histaminic, ca și în BPCO.

Nitroprusiatul de sodiu. A fost utilizat în anesteziologie în cazurile de intervenție sub hipotensiune controlată, deoarece determină vasodilatație importantă, prin efect direct asupra peretelui vascular. Produce o scădere marcată a rezistențelor arteriolare și venoase. Fiind un puternic hipotensor este utilizat și în tratamentul crizelor hipertensive. Are dezavantajul că trebuie preparat înainte de folosire. În prezent există o formă liofilizată, ce poate fi comercializată.

Doza se stabilește prin tatonare, de regulă pornindu-se de la 0,2 μg/kg/min, pînă se atinge 2 μg/kg/min.

Reacții adverse: hipotensiune marcată ce impune sistarea perfuziei și la nevoie perfuzie pentru restabilirea volumului circulant; uneori methemoglobinemie, mai ales în cazurile de administrare prelungită; în unele circumstanțe retenție de urină sau ileus paralitic.

Nitroglicerina. Sînt bine cunoscute preparatele ce se administrează per lingual, dar și cele retard, per oral; în unele țări există preparate ce se pot administra parenteral i.v.

Derivații nitrați produc în special o vasodilatare cu scăderea TA, dar și a întoarcerii venoase, efectul de relaxare musculară venoasă fiind predominant. Derivații nitrați scad deci presarcina, diminuă necesitățile cardiace de O_2 și produc o redistribuție a sîngelui intramiocardic, în special spre zonele subendocardice. Așadar principalul efect hemodinamic al derivaților nitrați este scăderea presiunii de umplere ventriculară. Pentru preparatele ce se pot administra i.v. se va folosi o posologie de 5—20 μg/min.

Nitroglicerina comună, care se administrează per lingual, este rapid absorbită și devine inactivă în cîteva minute, efectul său nedepășind 20—30 minute. Din acest motiv s-a trecut la utilizarea de derivați de nitroglicerină cu acțiune retard, cum ar fi derivații de pentaeritrol, derivații de dinitratisorbid sau de trinitrobutan.

Din prima categorie citățm: *Nitropenthrite* 10 mg, Pentanithrine 10 mg, *Elbetrine* 15 mg, *Cordiwell* 10 mg, *Peritrate* 80 mg. Din a doua categorie menționăm *Risordanul* 5 mg și în ultima *Atrilon* 10 mg. Se administrează 2—4 cpt.

În practică s-au impus în special dinitratul isosorbide – specialități cum ar fi Risordan sub formă de comprimate de 5–10 și 20 mg și Isoket sub formă de comprimate de 5–20 și 40 mg.

Incidente, accidente: cefalee, hipotensiune, în special ortostatică, tahicardie.

Arfonadul. Este un derivat de tiofaniu, un camfosulfonat de trimetafan, cunoscut încă din 1949 ca având efecte ganglioplegice și histaminoliberatoare. Acest drog antrenează hipotensiune prin acțiune vasodilatatoare, dar și prin blocarea sinapselor ganglionare simpatice. Efectele sale hipotensoare și vasodilatatoare se produc prin acțiune musculotropă și ganglioplegică. Scăderea tensională nu este prelungită, încetînd după 30—60 minute de la administrare. S-a utilizat în crizele hipertensive însoțite de spasme vasculare, ca și în hipotensiunea controlată, în chirurgie. De curînd, s-a încercat și în terapia unor forme de insuficiență cardiacă, alături de celelalte substanțe vasodilatatoare care scad post-sarcină.

Preparatul se găsește sub formă de fiole, în soluție 1‰. Se administrează lent i.v. în doză de 1—5 μg/min. Nu se folosește curent, deoarece produce o inhibiție globală adrenergică și colinergică și poate antrena unele fenomene de tahifilaxie.

Hidralazina (Apresoline, Hipopresol, Nepresol). Se găsește sub formă de drajeuri, un drajeu = 25 mg. În unele țări există și sub formă injectabilă.

Efectul drogului ține cel puțin 24 h. Acțiunea principală este relaxarea fibrei musculare netede din pereții arteriolelor, ceea ce are ca efect scăderea rezistențelor periferice și a TA și deci astfel scad postsarcina.

Crește debitul-bătaie, crește debitul cardiac, concomitent cu o creștere și a debitului renal.

Doza variază între 100 și 300 mg, fracționată în 4 sau 6 prize.

Fenoxibenzamina. Este un drog ce blochează alfareceptorii adrenergici și care face parte din grupa β-haloalkilaminelor. Fenoxibenzamina produce scăderea TA, blochează reacțiile adrenergice vasoconstrictoare, determină o creștere a debitului cardiac, probabil prin scăderea postsarcinii.

Substanța se poate administra per os (capsule a 10 mg) și i.v. (100 mg pe fiola a 2 ml).

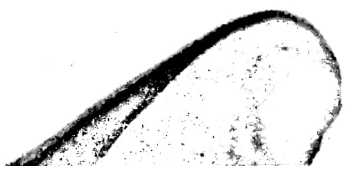
Doza per os este variabilă între 20 și 200 mg/zi, iar i.v. 0,5—2 μg/kilocorp.

Reacții adverse: produce agitație și uneori tulburări caracterizate prin alterarea perceperii timpului, hipotensiune ortostatică, iritație endovenoasă. S-a utilizat în combaterea spasmelor vasculare, în special din cursul bolii Raynaud, în tratamentul unor flebo-tromboze, în unele cazuri de ulcer cronic, ca și în unele accidente vasculare periferice acute.

De curînd s-a încercat, dat fiind calitățile sale de alfablocant, ca și phentolamina, în unele insuficiențe cardiace.

În linii mari, vasodilatatoarele își au indicația în insuficiențele ventriculare stîngi, în special în cele care complică infarctul miocardic, ca și în infarctele complicate de insuficiență ventriculară stîngă și șoc cardiogen. Sînt de asemenea indicate în caz de debit cardiac mic post intervenție pe cord, în insuficiențele valvulare acute, în special în insuficiențele aortice cu mare reflux, și în insuficiență cardiacă congestivă cronică.

Prazosinul (Minipress). În urma cercetărilor lui Miller și colab., Awan și colab., Mehta și colab., Prazosinul a intrat în arsenalul terapeutic al insuficienței cardiace (1979) și în special a acelor forme etichetate ca ireductibile.



După cum se știe Prazosinul este un derivat quinazolinic, care a fost comercializat sub numele de *Minipress* și utilizat, la început, în terapia HTA.

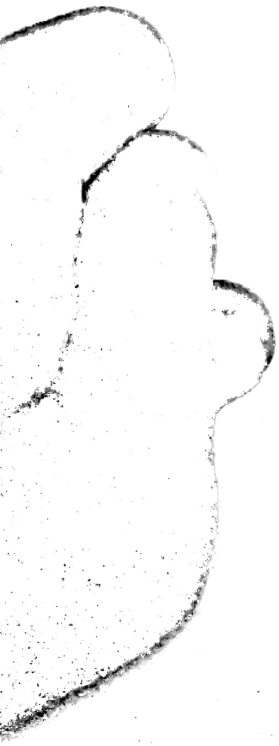
Mecanismul său de acțiune nu este încă precizat, deși unii cercetători îl consideră un alfa-blocant periferic, iar alții, un miorelaxant al arteriolelor.

Studiile clinice realizate pînă în prezent cu Prazosin în insuficiențele cardiace cronice au permis elaborarea unor concluzii. Astfel, efectul său se datorește scăderii atît a presarcinii, cît și a postsarcinii, realizîndu-se o scădere a presiunii de umplere a VS și o ameliorare a debitului cardiac.

Prazosinul se asociază terapiei clasice cu digitală și diuretice și nu produce, în doze adecvate, o scădere a frecvenței cardiace, iar efectele sale hipotensoare sînt minime.

Se începe cu o doză mică de 0,5 mg × 3/zi, doza zilnică medie la care se obține un răspuns terapeutic variind între 4 mg și 20 mg.

Efectele secundare sînt cele cunoscute din terapia HTA.



Scanned with OKEN Scanner

8. MEDICAŢIA ANTIARITMICĂ

Prof. dr. doc. A. MIHAIL

Mecanismul de acţiune ca şi locul pe care-l ocupă fiecare agent antiaritmic nu pot fi înţelese dacă nu avem clar în minte noţiunile de electrofiziologie privind celula miocardică şi modificările pe care le antrenează tulburările de ritm şi respectiv locul de intervenire al drogurilor antiaritmice asupra acestor proprietăţi fundamentale de electrofiziologie miocardică.

8.1. DATE GENERALE PRIVIND ELECTROFIZIOLOGIA CELULEI CARDIACE

Posibilitatea de a studia celula miocardică izolată, ca şi folosirea tehnicii microelectrozilor au permis să se demonstreze principalele ei proprietăţi electrofiziologice. În repaus există un potenţial de membrană de —90 mV, denumit *potenţial de membrană de repaus* (PMR), care este datorit unei activităţi metabolice normale a celulei cardiace (fig. 8—1).

Celulele nodului sino-atrial, ca şi celulele ţesutului conductor, suferă în timpul diastolei o depolarizare lentă, pînă se atinge potenţialul prag = —70 — — 60 mV, cînd se iniţiază depolarizarea, adică se *produce faza O a potenţialului*

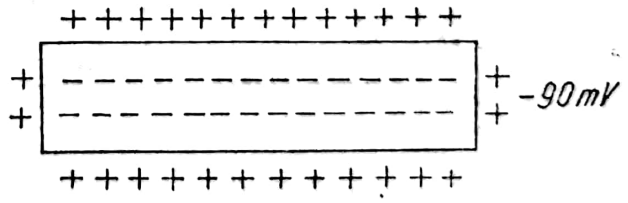
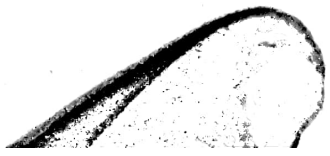


Fig. 8.1. — Potenţial al membranei în repaus.

de acţiune. Dat fiind că celulele din nodul sino-atrial au o depolarizare spontană (faza 4) mai rapidă decît celelalte structuri, nodul sino-atrial devine pacemakerul inimii (fig. 8—2).

Cercetările privind potenţialul de membrană au evidenţiat că vîrful brusc al depolarizării (faza O) este datorit unei pătrunderi masive de ioni de Na în celulă, printr-un proces pasiv, datorită unei stări de inhibiţie pasageră a pompei



de sodiu din membrana celulară. În acest moment ia naştere unda de excitaţie în fibrele adiacente şi apoi în sistemul de conducere, care se răspîndeşte apoi în celelalte structuri miocardice (fig. 8—3).

Rapiditatea transmisiei undei de excitaţie este strict dependentă de velocitatea mişcării ascendente (upstroke) maxime a fazei O a potenţialului de acţiune. Viteza conducerii este net diferită în structurile miocardice obişnuite şi în cele specializate pentru a conduce unda de excitaţie.

După ce faza O a potenţialului de acţiune a atins apogeul, urmează repolarizarea, care are o fază rapidă în porţiunea 1 a potenţialului de acţiune şi alta mai lentă, faza a doua, sau platoul potenţialului de acţiune şi este legată de pătrunderea în continuare de ioni de Na în celulă, ca şi de ieşirea de ioni de K din celulă în afară. Este de remarcat că în această perioadă şi ioni de Ca pătrund din mediul exterior în celulă. În continuare se remarcă faza a 3-a a repolarizării rapide şi care se suprapune efluxului

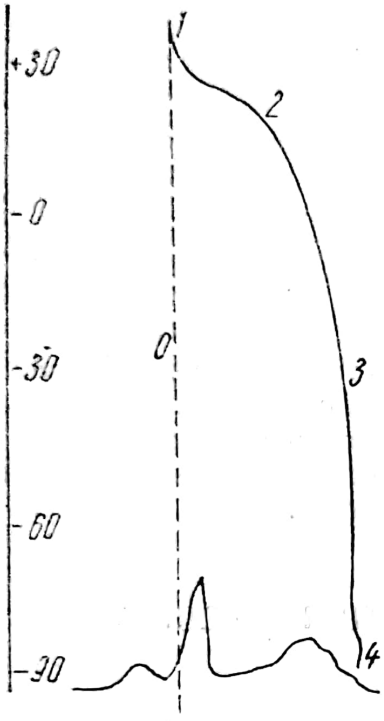


Fig. 8.2. — Diagrama potenţialului de acţiune ventricular, suprapus pe ecg. (după Lassetez, Med. Clin. of North Amer., 1971, 55, 435).

Legenda; 0 = panta ascendentă (upstroke) a potenţialului de acţiune; 1, 2, 3 = potenţiale transmembranare; 0 — 4 = fazele potenţialului de acţiune; — 90 mV = potenţial de membrană de repaus.

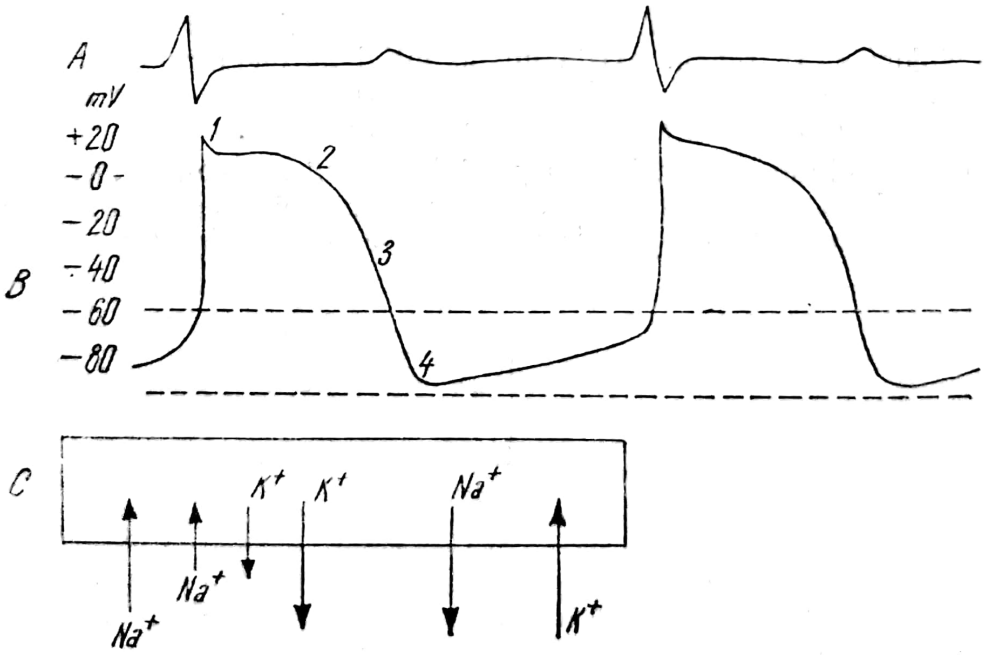


Fig. 8.3. — Diagrama reprezentînd potenţialul de membrană, potenţialele transmembranare şi mişcările transmembranare de electroliţi (modificate după Enderle şi Telerman)

A = EKG, B = Diagrama potenţialului de acţiune, C = Celulă musculară striată şi mişcările transmembranare de electroliţi.

Scanned with OKEN Scanner

de ioni de K, deci unei creşteri a concentraţiei de K extracelular, în vederea stabilirii potenţialului negativ, de repaus. Se cunoaşte acum bine că pe perioada fazei 1 şi 2 a repolarizării rapide orice nou stimul depolarizant este fără răspuns, celula fiind inexcitabilă. Începînd din faza a 3-a, excitabilitatea celulei se reface şi încep să apară mici răspunsuri, însă cu totul locale. La un moment dat, acest potenţial de acţiune, denumit potenţial de acţiune prematură poate să producă un răspuns propagat. Se numeşte perioadă „refractară efectivă" perioada cuprinsă între vîrful depolarizării şi acel loc din faza a 3-a a repolarizării, cînd potenţialul de acţiune prematur poate determina un răspuns (depolarizare) propagat. Electrocardiografic el ar corespunde undei T şi este de foarte mare interes, atît în ceea ce priveşte acţiunea drogurilor antiaritmice, cît şi momentul declanşării şocului precordial defibrilant.

Perioada refractară efectivă poate fi influenţată fie prin modificarea duratei potenţialului de acţiune, fie prin modificări ale repolarizării, în special faza a 3-a, şi aceste mecanisme sînt importante pentru înţelegerea modului de acţiune a drogurilor antiaritmice.

Urmează faza a 4-a sau revenirea la potenţialul diastolic de repaus cu repolarizarea diastolică. În această fază se produce o ieşire a ionilor de Na din celulă şi o intrare masivă de ioni de K în celulă, aceasta revenind la starea de polaritate iniţială.

Recuperarea mecanismului membranar care transportă sodiul poate să explice recăpătarea unui nivel de repolarizare în faza a 3-a, capabil să determine un răspuns prematur propagat.

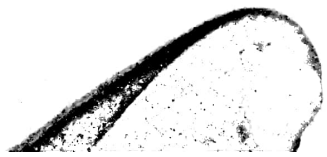
Weidman, în 1955, a descris sub numele de „membrane responsiveness" relaţia dintre velocitatea ascendentă a fazei O a potenţialului de acţiune şi potenţialul de membrană de activare. Astfel agenţii antiaritmici pot scădea potenţialul de membrană şi deci la un potenţial de acţiune dat, poate să se declanşeze faza O a potenţialului de acţiune.

Vom prezenta în continuare mecanismele de producere a tulburărilor de ritm ţinînd seama de principalele proprietăţi electrofiziologice ale ţesutului cardiac: automatismul, velocitatea conducerii şi perioada refractară, ca şi principalele acţiuni ale drogurilor antiaritmice asupra acestor proprietăţi majore ale muşchiului cardiac.

O aritmie poate lua naştere prin descărcarea unui pacemaker ectopic, deci printr-o perturbare în formarea impulsului, sau printr-o perturbare în conducerea impulsului, datorită unui mecanism de reintrare, cu perpetuarea unei mişcări circulare, sau a unui mecanism de tipul excitaţiei reciprocă. Velocitatea conducerii şi perioada refractară sînt cele două elemente importante de care depinde perpetuarea sau reintrarea aritmiei.

În sfîrşit o aritmie poate să fie produsă prin ambele mecanisme citate, adică prin anomalii în formare şi în conducerea impulsului.

Agenţii antiaritmici pot înlătura o aritmie, fie diminuînd faza a 4-a a depolarizării, suprimînd activitatea centrilor ectopici, fie alungind sau scurtînd perioada



Scanned with OKEN Scanner

refractară; ori, scăzînd velocitatea conducerii, se suprimă perturbările în conducerea impulsului, oprind astfel mişcarea circulară, ori îndepărtînd impulsurile din ţesuturile înconjurătoare, devenite refractare la depolarizare (fig. 8-4).

Vom reproduce în tabele acţiunile principale ale drogurilor antiaritmice şi dozele respective (tabelele 8-1 şi 8-2).

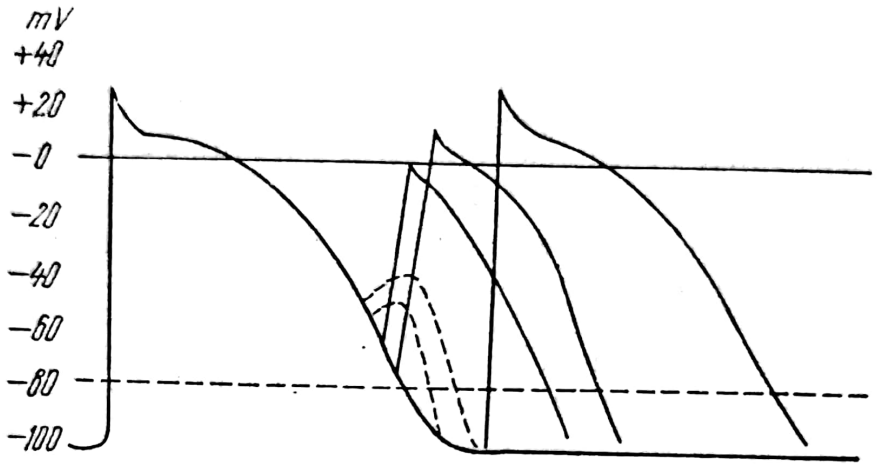


Fig. 8.4. — Modalitatea de a acţiona a unui drog antiaritmic (după Hoffman, Am. J. Med., 1961)

În continuare se impun cîteva cuvinte privind bazele subcelulare ale mecanismelor de acţiune ale drogurilor antiaritmice.

Depolarizarea electrică este strîns legată de *activitatea mecanică a inimii;* este ceea ce s-a numit *cuplul excitaţie-contracţie.*

Un rol important este jucat de membrana celulară şi permeabilitatea acesteia faţă de cationii intra şi extracelulari, de ATP-aza membranară, de sistemele care furnizează energie şi de proteinele contractile — actina şi miozina, dispuse în filamente, în unităţi funcţionale — sarcomeri. Invaginările membranei celulare alcătuiesc sistemul transtubular care, împreună cu sistemul tubular longitudinal sau microsomal cu rol în stocarea calciului, formează reticulul sarcoplasmatic. Acest sistem transtubular este foarte important atît în accesul substanţelor din mediul înconjurător la structurile intracelulare, cît şi a diverşilor constituenţi celulari ce se vehiculează de la un capăt la altul al celulei.

Se pare că drogurile antiaritmice modifică proprietăţile electrice şi contractile ale celulei prin acest sistem transtubular care pune în contact drogul cu structurile celulare, fără a fi nevoite totdeauna de a trece transmembranar. Unele droguri antiaritmice se fixează de membrana celulară şi astfel pot modifica direct permeabilitatea celulară, în special pentru K^+, Na^+ şi Ca^{++}, altemind astfel proprietăţile electrofiziologice şi forţa de contracţie a celulelor cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8.I

Principalele droguri antiaritmice, doze şi căi de administrare (reprodus după Mason şi colab. Clin., Pharm. Therap. 1970, 11, 460)

Calea de administrare	Chinidina	Procainamida	Lidocaina	Difenilhidantoina	Propranololul	Tosilat de bretiliu	Potasiu
Parenteral	Gluconatul de chinidină i.m. 0,2—0,4 g i.v. 25 mg/min. Nu se va depăşi 800 mg	i.m. 250–500 mg i.v. 100 mg tot la 5 minute. Nu se va depăşi 1 000 mg	i.v. 50—100 mg tot la 5 minute. Nu se va depăşi 350 mg per total. Se va menţine o cantitate de 1—4 mg/min	i.v. 100 mg, tot la 5 min. Nu se va depăşi 1 000 mg	i.v. 1—3 mg. Nu se va depşi doza totală de 0,1 mg/kilocorp	I.m. sau i.v. 3—5 mg/kilocorp. Pentru menţinerea rezultatelor 2—5 mg/kilocorp tot la 8—12 ore	ClK i.v. 40 mEq, în cca. 2 ore
Per/os	Sulfat de chinidină 0,2—0,4 g tot la 6 ore	250—500 mg tot la 6 ore		100 mg, tot la 6 ore	10—30 mg, tot la 6—8 ore	300—600 mg, tot la 6—8 ore	ClK 1—3 g tot la 6—8 ore

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8. 11

Proprietăţi electrofiziologice ale drogurilor antiaritmice
(după Rosen şi Gelban, Amer. Heart J., 1971, 81, 428)

Efectul drogului	Chinidina	Procainamida	Difenilhidantoina	Lidocaina	Propranololul	Tosilatul de bretiliu
Asupra reţelei sinusale	Nu modifică	Nu modifică	Nu modifică	Nu modifică	Scade	—
Potenţialul de acţiune atrial						
— Faza O						
— Nod sino-atrial	Nemodificat	Nemodificat	Scade	Nemodificat	—	—
— Ţesut spec. de conduc. atrial	—	—	Creşte	—	—	—
— Muşchi atrial	Scade	—	Creşte	—	Scade	Nemodificat
Repolarizare						
— Nod sino-atrial	Nemodificat	Nemodificat	Nemodificat	Nemodificat	—	—
— Ţesut spec. de conduc. atrial	—	—	Nemodificat	—	Scurtată	Nemodificat
— Muşchi atrial	Prelungită	—	Nemodificat	—	—	—
Faza 4						
— Nod sino-atrial	Nemodificat	Nemodificat	Nemodificat	Nemodificat	—	—
— Ţesut de conduc. spec. atr.	—	—	Nemodificat sau scăzută la doze mari	—	—	—
Potenţial diastolic maximal						
— Nod sino-atrial	Nemodificat	Nemodificat	Nemodificat sau scade la doze mari	Nemodificat	—	—
— Ţesut de conduc. spec. atrial	—	—	Nemodificat	—	—	—
Potenţial de repaus						
— Muşchi atrial	Nemodificat	—	Nemodificat	—	Nemodificat	Nemodificat
Perioada refractară efectivă						
— Nod sino-atrial	—	—	—	—	—	—
— Ţesut spec. de conduc. atrial	—	—	Nemodif. sau creşte la doze mari	—	—	—
— Muşchi atrial	—	—	Nemodif. sau crescută	—	—	—
Velocitatea de a răspunde la stimuli atriali rapizi	Scade	Scade	Scade	Scade	Scade	Scade

Scanned with OKEN Scanner

Velocitatea de a răspunde la stimuli atriali rapizi	Scade	Scade	Scade	Scade	*Scade*	*Scade*
Velocitatea conducerii						
— Atrială	Scade	Scade	Nemodif. sau scade la doze mari	Nemodificată	Scade	Nemodificată
— Atrio-ventriculară	Scade	Scade	Creşte (dacă iniţial era prelung).	Nemodificată	Scade	—
— Intraventriculară	Scade	Scade	„ „ „	Nemodificată	Scade	Nemodificată
Potenţial de acţiune ventriculară						
— Faza 0						
— Fibre Purkinje	Scade	Scade	Nemodificat sau creşte dacă iniţial era scăzut	Nemodif. scade la doze mici	Scade	Nemodificat
— Muşchi ventricular	Scade	—	—	—	—	—
Repolarizare						
— Fibre Purkinje	Prelungită	Prelungită	Scurtată	Scurtată	Scurtată	Prelungită
— Muşchi ventricular	Prelungită	Prelungită	—	—	Nemodificat	—
Faza 4 — fibre Purkinje	Pantă scăzută	Pantă scăzută	Pantă scăzută	Pantă scăzută	Pantă scăzută	Nemodificat, sau pantă crescută
Potenţial repaus						
— Fibre Purkinje	Nemodif. sau scăzut	Nemodificat, sau scăzut	Nemodif. (normal) crescut (parţial depolarizat)	Nemodif. sau scăzut	Nemodif. sau scăzut	Nemodif. sau scăzut
— Muşchi ventricular	„	Nemodificat sau scăzut	—	—	—	—
Potenţial prag						
— Fibre Purkinje	Nemodificat	Nemodificat	—	Nemodif. sau uşor crescut	—	—
— Muşchi ventricular	—	—	—	Uşor crescut	—	—
Durata potenţialului de acţiune						
— Fibre Purkinje	Creşte	Creşte	Scade	Scade	Scade	Creşte
— Muşchi ventricular	Creşte	Creşte	—	Nemodif. sau scade	Nemodificat	Creşte
Perioada refractară efectivă						
— Fibre Pirkinje	Creşte	Creşte	Scade	Scade, la doze mari creşte	Scade	Creşte
— Muşchi ventricular	Creşte	Creşte	—	Scade, la doze mari creşte	Nemodificat	Creşte
Prag de fibrilaţie ventriculară	Creşte sau nemodificat	Creşte sau nemodificat	Creşte sau nemodificat	Creşte sau nemodificat	Creşte	Creşte
Aritmii induse de digitală	Moderat activă	Moderat activă	Foarte activă	Foarte activă numai ventriculară	—	—

Scanned with OKEN Scanner

8.2. CHINIDINA

Chinidina este drogul care timp de peste 1/2 secol a fost considerat singurul antiaritmic eficace şi care încă serveşte de etalon privind proprietăţile antiaritmice.

Este un alcaloid natural al scoarţei de cincona, un isomer dextrogir al chininei, care a fost preparat de Pasteur încă din 1853 şi introdus în arsenalul terapeutic cardiologic de Wenckebach în 1912-1914.

Chinidina din comerţ nu este o chinidină pură, deoarece conţine şi hidrochinidină, aceasta din urmă fiind mai activă, cu puţin, decît chinidina propriu-zisă. Woodward şi Doering în 1945 au sintetizat chinidina în stare pură.

Noi dispunem de următoarele preparate de chinidină: sulfatul de chinidină, gluconatul de chinidină, chinidină bisulfat, lactatul de chinidină, clorhidratul de chinidină şi poligalacturonatul de chinidină.

Sulfatul de chinidină este sarea cea mai utilizată, în special pentru terapia per os. Se află sub formă de comprimate de 0,20 g.

Gluconatul de chinidină ca şi poligalacturonatul de chinidină se indică pentru evitarea sau diminuarea efectelor digestive neplăcute. Acesta din urmă se află comercializat sub numele de Cardioquine .

Gluconatul de chinidină sub denumirea de *Quinaglute* reprezintă o chinidină cu efect prelungit, ceea ce permite administrarea sa la 8 sau 12 h.

Gluconatul de chinidină se pretează şi la fabricarea de chinidină injectabilă, în special i.m.

Tot o chinidină cu efect prelungit este şi *Kinidin Duretter*, care este un bisulfat de chinidină înglobat într-un material poros plastic.

Gluconatul de chinidină, *lactatul de chinidină* ca şi *clorhidratul de chinidină* au fost preparate pentru uz parenteral, deci pot fi folosite şi pe cale i.v. Administrarea i.v., fiind însă grevată de unele accidente mortale, este de evitat.

Chinidina per os se absoarbe bine din tractul intestinal, absorbţia sa fiind întîrziată de prezenţa alimentelor în stomac. După 1-3 h de la ingestie se atinge maximum de concentraţie sanguină; după 12 h, numai 25% din doza ingerată mai este prezentă în organism.

După administrarea parenterală, la 10-15 minute după administrarea i.m., se remarcă prezenţa efectelor sale, iar „pick"-ul sanguin este la 90 minute.

Proprietăţile electrofiziologice. Chinidina scade viteza de ascensiune a depolarizării în faza a 4-a a potenţialului de acţiune, care este legată de intrarea ionilor de Na şi Ca în celulă şi ieşirea ionilor de K. Chinidina influenţează fluxul acestor ioni prin membranele celulare, deci influenţează concentraţia ionilor din celulele miocardice. În acest mod se explică efectul chinidinei de suprimare a pacemakerilor ectopici.

Chinidina, diminuînd viteza maximală de ascensiune ca şi amplitudinea potenţialului de acţiune, creşte perioada refractară atît a atriilor cît şi a ventriculilor. În acest mod se explică suprimarea aritmiilor ce recunosc ca mecanism — calea de reintrare. Creşterea perioadei refractare este tot o consecinţă a modificării fluxului ionic transmembranar. Concomitent se remarcă şi o diminuare a vitezei de conducere în sistemul specializat de conducere.

Aşa cum am mai amintit, sulfatul şi gluconatul de chinidină sînt bine reabsorbiţi gastro-intestinal, viteza de absorbţie fiind aproape dublă pentru sulfat faţă de gluconat, dar şi tulburările gastro-intestinale sînt mai marcate.

Scanned with OKEN Scanner

Drogul odată pătruns în sînge este legat de albuminele circulante, apoi se concentrează în țesuturi, mușchi scheletici, rinichi, ficat și mai ales cord. O parte din drog este metabolizat la nivelul ficatului, sub forma unor metaboliți inactivi. Drogul este excretat prin urină sub formă nemodificată și sub formă de metaboliți oxigenați, inactivi terapeutic. De aici rezultă că doza terapeutică trebuie ajustată în caz de insuficiență hepatică și renală.

Chinidina a fost și este folosită pentru a suprima tulburările de ritm supraventriculare (Es., tahicardie atrială, fibrilație și flutter atrial) și ventriculare (Es., tahicardie ventriculară). Chinidina exercită aceste efecte datorită scăderii excitabilității atît atriale cît și ventriculare, suprimînd astfel eventualii pacemakeri ce se substituie nodului sino-atrial. Se pare că efectul este mai marcat pentru pacemakerii atriali.

Asupra nodului atrio-ventricular efectul chinidinei este dublu: pe de o parte deprimă conducerea atrio-ventriculară și prelungește perioada refractară a nodului, iar pe de altă parte, datorită efectului său anticolinergic, îmbunătățește conducerea la nivelul joncțiunii atrio-ventriculare. Această ultimă proprietate explică accelerarea ritmului după chinidină observată în unele cazuri de fibrilație atrială și flutter atrial (prin îmbunătățirea conducerii a-v, consecință a acțiunii sale vagolitice), ca și necesitatea de a începe tratamentul cu digitală pînă la rărirea alurii ventriculare, după care se continuă cu chinidină.

Asupra sistemului His-Purkinje chinidina deprimă automaticitatea (de unde suprimarea pacemakerilor ventriculari), ca și viteza conducerii. De asemenea scade excitabilitatea miocardului ventricular.

Dat fiind faptul că drogul antrenează o întîrziere a conducerii, cazurile de bloc de ramură semnalate în cursul terapiei cu chinidină se explică pe deplin. (Mai frecvent s-a remarcat blocul de ramură dr.)

Este bine ca terapia cu chinidină să se evite la cei cu tulburări de conducere și, dacă este strict imperioasă, să se facă în unitățile de terapie intensivă sub supraveghere atentă.

Aceste efecte pot fi recunoscute și electrocardiografic prin lărgirea complecșilor QRS și respectiv prin creșterea intervalului QT.

Efectele hemodinamice ale administrării de chinidină constau din *efectul inotrop negativ* asupra miocardului ventricular, cu deprimarea contractilității miocardice și din *vasodilatație periferică*, consecință a scăderii tonusului mușchilor netezi din pereții arteriolelor și a efectului blocant α-adrenergic. De aici poate rezulta o scădere, uneori marcată, a tensiunii arteriale și o scădere a debitului cardiac.

Reacții adverse. În primul rînd sînt semnalate manifestările gastro-intestinale, care constau din *greață*, *vărsături* și *diaree*. Acestea se remarcă la cca 7,8—10% din pacienții sub chinidină. Chinidina determină o creștere a contractilității intestinale, o accelerare a tranzitului gastro-intestinal; totuși mecanismul său de acțiune este atît periferic, cît și central.

Ca frecvență urmează *reacțiile cardio-vasculare*. Acestea sînt variate și constau din *aritmii*, *tulburări de conducere*, *hipotensiune arterială*, *scăderea inotropismului* și chiar *moartea subită*. Acestea survin la cca 3—4% din totalul bolnavilor supuși unui tratament cu chinidină. S-a remarcat de asemenea *scăderea frecvenței cardiace* sau efectul deprimant al dozelor mai mari de chinidină și dimpotrivă o *accelerare a frecvenței*, sub efectul dozelor mici.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnavii la care este prezentă o boală a nodului sinusal, administrarea de chinidină se va face cu atenţie deosebită, deoarece a fost semnalată uneori apariţia de pauze sinusale în cursul ei.

În cazurile de flutter atrial sau de fibrilaţie atrială cu ritm rapid se va începe tratamentul cu digitală şi, după bradicardizare, se va introduce chinidina, pentru a se evita acţiunea anticolinergică a acesteia din urmă, cu accelerarea frecvenţei ventriculare.

Drogul poate antrena *aritmii ventriculare* din care unele ameninţă viaţa bolnavului. Astfel pot apare extrasistole ventriculare, tahicardie şi fibrilaţie ventriculară. În foarte rare cazuri s-a semnalat *moartea subită.*

Hipotensiunea arterială poate fi marcată şi să impună suprimarea chinidinei; este consecinţa combinării efectului vasodilatator (dilataţia fibrei netede) şi a blocării receptorilor alfa-adrenergici.

Febra a fost semnalată în 1,5—2% din cazuri, fiind considerată ca o reacţie de tip alergic. „Febra chinidinică" se remarcă în cursul primelor 2-3 săptămîni de tratament şi dispare la mai puţin de 24 h după sistarea drogului.

Manifestările dermatologice se remarcă în cca 1% din cazuri: erupţii pruriginoase cu caracter eritematos de tip urticarian, morbiliform, scarlatinos, exematiform, sau lichenoid. În ultimul timp s-au mai descris dermatită de contact şi *livedo reticularis* fotosensibil.

Relaţia posibilă chinidină — lupus eritematos este discutabilă.

Manifestările hematologice apar la cca 1% din cazuri. Au fost semnalate: *purpură trombocitopenică* de tip imun, *anemie hemolitică* de tip imunologic, *anemie* însoţită de agranulocitoză, leucopenie şi trombocitopenie, sindrom hemoragipar.

În ultimii ani s-au semnalat o serie de cazuri care ridică problema toxicităţii hepatice induse de chinidină. Astfel au fost semnalate cazuri în care existau anomalii ale enzimelor hepatice sau manifestări de tip colestatic sau de suferinţă hepato-celulară. Au fost descrise şi cazuri de hepatită granulomatoasă indusă de chinidină (verificate prin biopsie). Aceste constatări impun o urmărire a funcţiei hepatice în cursul terapiei cronice cu chinidină.

Sincopa reprezintă o complicaţie severă, dar din fericire rară, în cursul chinidinoterapiei; ea s-ar datora probabil unor accese de scurtă durată de fibrilaţie sau tahicardie ventriculară.

Tratamentul supradozajului şi al intoxicaţiei cu chinidină. În primul rînd se va suprima sau diminua doza în funcţie de gradul supradozajului. Cînd există hipotensiune importantă, se suprimă chinidina, se vor face perfuzii şi, după caz, se va asocia norepinefrină, sau isoproterenol ori angiotensină.

În cazurile însoţite de anomalii ECG şi de hiperkaliemie este utilă perfuzia de lactat de sodiu molar.

În cazurile de intoxicaţie intenţionată, sau din neglijenţă, se mai indică: disodium versinat şi mai ales hemodializa, urmărindu-se evitarea fixării proteice a drogului.

Determinarea chinidinemiei a reprezentat un mare pas înainte în conducerea corectă a terapiei, deoarece s-a constatat că între chinidinemie şi efectele toxice există corelaţii satisfăcătoare. De asemenea s-au putut stabili oarecare corelaţii între chinidinemie şi efectele terapeutice. Astfel o concentraţie sanguină între 3 şi 6 μg% se corelează cu apariţia efectelor terapeutice, iar o concentraţie peste 8 μg% cu efectele sale toxice.

Scanned with OKEN Scanner

8.2.1 INDICAŢIILE ŞI CONTRAINDICAŢIILE TERAPIEI CU CHINIDINĂ

Contraindicaţii. În prescrierea unui tratament cu chinină trebuie în primul rînd să ţinem seama de contraindicaţii; acestea sînt:

— eventualele manifestări de idiosincrazie (totdeauna se va testa sensibilitatea, însă cu o doză minim activă, cum ar fi 0,20 g),

— *blocul complet atrio-ventricular şi tulburările de conducere, în speţă blocul de ramură şi tulburările de conducere intraventriculare;*

— *vîrsta înaintată* a bolnavului, mai ales în prezenţa unei *cardiomegalii;*

— *fibrilaţiile vechi* (peste 1 an de la instalare) şi asocierea fibrilaţiei şi hipertiroidiei (contraindicaţie relativă);

— *infecţiile acute şi în special endocardita bacteriană.*

Indicaţii. Chinidina continuă să fie un antiaritmic important, fiind utilizată în combaterea tulburărilor de ritm, atît supraventriculare, cît şi ventriculare, cu impresia clinică că este mai eficientă în tulburările supraventriculare.

1. *Extrasistolia atrială şi ventriculară.* Chinidina nu este prea eficace în cele neurotonice, care beneficiază de agenţi betablocanţi şi nici în cele induse de digitală, unde Difenilhidantoina îşi are o indicaţie de prim rang.

În cursul infarctului miocardic chinidina s-a aplicat cu succes atît în scop profilactic, cît şi terapeutic.

Doza recomandată este de 0,20 g × 3-5 ori pe 24 h. Pentru a păstra o chinidinemie uniformă se recomandă administrarea la intervale egale.

2. *Fibrilaţia atrială* (FA). Chinidina este indicată în toate cazurile de FA paroxistică, cînd aceasta din urmă survine pe un cord indemn, sau la un cardiopat compensat şi fără riscuri de decompensare. Digitala este de preferat cînd FA survine la o persoană cu un cît de mic risc de decompensare sau cînd alura este foarte rapidă, dat fiind tulburările hemodinamice însoţitoare. Cînd ritmul s-a rărit convenabil se poate da chinidina.

Recomandăm cîte un caşet de chinidină de 0,20 g, tot la 2—3 ore pînă se realizează ritmul sinusal. După obţinerea ritmului sinusal, se continuă chinidina cu doze de întreţinere — 0,20 g × 3-4 ori în 24 h.

În cazurile de fibrilaţie cronică reconversia prin chinidină, este de discutat. Dacă totuşi optăm pentru o reconversie este de preferat schema: anticoagulante + digitală + chinidină. Timp de 2-3 zile se administrează cîte 1 fiolă heparină tot la 4 ore, după care se trece pe derivaţi de dicumarol. Acest tratament se continuă 2-3 săptămîni şi după reconversia la ritm sinusal, iar cei mai mulţi clinicieni îl recomandă pentru tot restul vieţii. Digitala se administrează numai dacă frecvenţa ventriculară este rapidă şi se dă pînă alura ventriculară ajunge în jur de 70/min. Se suprimă digitala şi după o pauză de 48 h se începe administrarea de chinidină 0,20 g × 4-6 ori în 24 h.

3. *Flutterul atrial.* Foarte puţini autori preferă chidina digitalei, atît în flutterul paroxistic cît şi în cel cronic. Dat fiind posibilitatea ca efectul anticolinergic al chinidinei să se facă simţit primul şi să se îmbunătăţească conducerea, se recomandă ca în flutterul rapid să se înceapă cu digitală şi ulterior să se administreze chinidină, fie că s-a obţinut un flutter cu blocaj rar, fie că flutterul a trecut în FA.

Au fost şi autori care au tratat flutterul numai cu chinidină, cîte un caşet de 0,20 g tot la 3 ore, pînă la restabilirea ritmului sinusal.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce ne privește, experiența clinică ne-a demonstrat că flutterul atrial este o tulburare de ritm care se stăpînește greu, ceea ce ne-a făcut ca în toate cazurile cu alură ventriculară rapidă să preferăm digitala.

4. *Tahicardia paroxistică atrială.* Primul nostru gest va fi să precizăm dacă cordul este indemn sau nu, urmat apoi de practicarea manevrelor vagale.

Dacă acestea eșuează și numai dacă cordul este indemn și frecvența este relativ bine tolerată se administrează chinidină, cîte un cașet de 0,20 g tot la 2-3 ore, pînă la obținerea conversiei în ritm sinusal.

În toate circumstanțele în care frecvența rapidă nu este bine tolerată sau există o cardiopatie cu un echilibru hemodinamic precar se preferă administrarea i.v. a unei fiole de Lanatozid C (Cédilanide) tot la 6 sau 8 ore interval, pînă la obținerea ritmului sinusal.

Manevrele vagale ineficace anterior pot deveni active și să producă reconversia, după administrarea de digitală.

5. *Tulburările de ritm ventricular.* Pînă la descoperirea noilor droguri antiaritmice, chinidina era singurul antiaritmic folosit în cazurile de *tahicardie ventriculară* sau *fibrilație ventriculară.* Tot la 2 ore se administra cîte o doză de chinidină, de 0,20 sau 0,40 g.

S-a utilizat și calea i.v., dar riscul unui deces prin stop cardiac, sau a unei hipotensiuni severe cu colaps, au dus la rețineri justificate. Astăzi posedăm droguri mai active și mai puțin nocive, cum ar fi Xilina, Propranololul i.v., iar la nevoie se recurge la reconversia electrică.

6. Ritmurile rapide prin sindrom WPW beneficiază de asemenea de chinidină. Chinidina se administrează cîte un cașet de 0,20 g, tot la 3-4 ore, pînă la suprimarea ritmului rapid. În continuare se va administra o doză de întreținere de 0,20 g × 3/24 h.

Cîteva aspecte legate de *șocul electric și chinidină.* Unii autori au arătat că un pretratament cu chinidină face necesară utilizarea unei mai mici cantități de energie cînd se aplică șocul electric extern. Alți autori dimpotrivă acuză unele incidente, cum ar fi aritmii severe sau sincope, observate imediat după șocul electric, ca datorite pretratamentului cu chinidină.

Nici pînă în prezent nu s-a stabilit o conduită unitară: unii autori fac pretratament cu chinidină, alții îl proscriu. Cam aceleași incertitudini sînt în legătură cu utilitatea unui tratament cu chinidină, după șocul electric în vederea menținerii ritmului sinusal. După unii autori nu există nici o diferență între cei ce au urmat un tratament cu chinidină și cei care n-au urmat, în ceea ce privește procentul de recăderi. După alții, acest tratament ar fi util mai ales în primele 4 luni după conversia electrică.

În ceea ce privește *asocierea la chinidină a altor agenți antiaritmici*, numai asocierea chinidină-Propranolol s-a dovedit utilă, în special în tahicardiile paroxistice atriale, în flutterul atrial paroxistic sau în tahicardiile ventriculare.

În fine, vom termina prin a reaminti că *este de preferat calea orală.* Că pe lîngă preparatele clasice — sulfatul de chinidină, gluconatul poligalactoronatul ca și clorhidratul de *dihidrochinidină*, există astăzi preparate de chinidină cu „acțiune rétard" ceea ce va scuti pacientul de administrările repetate la anumite intervale, acestea făcîndu-se acum în general la 8 sau 12 ore.

Calea intramusculară este de recomandat *numai în cazurile în care nu se poate utiliza calea orală* (bolnavi inconștienți și care nu pot înghiți). *Calea i.v. este de evitat.*

Scanned with OKEN Scanner

Chinidina *potenţează efectele antivitaminelor K*, impunînd o ajustare a dozelor.

Chinidina *ar potenţa toxicitatea digitalică*, de unde refuzul unor autori în ceea ce priveşte asocierea digitală-chinidină.

Chinidina *potenţează drogurile anticolinergice*, ca şi *inhibitorii cholinesterazei.*

Chinidina *potenţează efectele inotrop negative, ca şi hipotensoare ale betablocanţilor.*

Barbituricele şi derivaţii de hidantoină reduc timpul de înjumătăţire al chinidinei, de unde eventuala necesitate de a creşte doza.

Urinile alcaline, ca şi agenţii alcalinizanţi diminuează excreţia renală a chinidinei, pe cînd urinile acide, ca şi agenţii acidifianţi îi măresc excreţia urinară, ceea ce impune o reajustare a dozelor de chinidină.

8.3. PROCAINAMIDA

Atît datele mai vechi de farmacologie cît şi cele mai recente, care ţin seama de proprietăţile electrofiziologice ale inimii, au determinat pe cercetători şi practicieni să considere procainamida (Pronestyl) ca un agent antiaritmic cu proprietăţi similare chinidinei.

Procainamida este un derivat amidic al procainei, care a fost semnalată încă din 1936 ca avînd proprietăţi antiaritmice. Procaina nu a intrat ca atare în terapeutică, dat fiind hidrolizarea sa rapidă în torentul circulator. Înlocuirea grupării esterice cu o grupare amidică a dus la un derivat nou — procainamida, comercializat sub numele de Pronestyl, şi ale cărei proprietăţi antiaritmice se pot din plin manifesta, dat fiind hidroliza sa foarte lentă, cam 10—15% pe oră.

Deşi procainamida a intrat relativ recent în arsenalul terapeutic antiaritmic (cca 30 ani), s-au acumulat totuşi suficiente date, atît experimentale, cît şi clinice, precizîndu-se locul său în familia drogurilor antiaritmice.

Proprietăţi farmacologice. Unele din acestea sînt comune cu cele manifestate de procaină, diferenţa fiind doar cantitativă;

— acţiune analgezică generală modestă, probabil prin mecanism central;

— acţiune anestezică locală;

— acţiune antagonistă faţă de sulfamide, exercitată prin metaboliţii săi de hidroliză. *Administrarea concomitentă a celor 2 droguri este complet contraindicată.*

Alte proprietăţi sînt proprii procainamidei şi se exercită în special asupra aparatului cardio-vascular:

— deprimă excitabilitatea (automatismul) la nivel atrial şi ventricular;

— deprimă conducerea intraatrială şi în sistemul His-Purkinje;

— prelungeşte perioada refractară absolută;

— manifestă efecte anticolinergice, ceea ce explică uneori accelerarea frecvenţei cardiace, în cursul administrării de procainamidă.

La doze mari pot apărea efecte nedorite:

— întîrzierea conducerii A-V;

— generarea de extrasistole ventriculare;

— scăderea tensiunii arteriale, în special cea sistolică;

Scanned with OKEN Scanner

— producerea, prin intermediul sistemului nervos, de tremurături, halucinații, confuzii mentale și inhibiție a centrilor respiratori (cu urmări fatale).

Ținînd seama de locul de intervenție a drogului, în cadrul perturbărilor electrofiziologice ale inimii, procainamida în clasificarea modernă a drogurilor antiaritmice face parte din grupa A, împreună cu Lidocaina, Chinidina și Propranololul, droguri ce scad viteza conducerii și automatismul cardiac.

— *Scăderea automatismul cardiac*, se datorește scăderii ratei fazei a 4-a a depolarizării diastolice, suprimînd astfel focarele ectopice.

— *Procainamida scade viteza conducerii* intraatriale și ventriculare. Foarte multe aritmii sînt datorate unui mecanism de „reintrare". Structura anatomică a sistemului His-Purkinge pare să favorizeze un astfel de mecanism.

— *Procainamida crește perioada refractară absolută.*

Procainamida nu modifică depolarizarea naturală a nodului sinusal, deși uneori se remarcă o creștere a frecvenței sinusale, datorită efectului său anticholinergic.

Dozele mari de procainamidă pot determina:

— Deprimarea pronunțată a conducerii cu apariția sau agravarea unui bloc A-V. Asocierea de Difenilhidantoină contracarează acest efect. Bineînțeles, orice pacient supus unei terapii cu procainamidă va fi atent urmărit, clinic și ECG.

— Apariția de tulburări de ritm ventricular, unele de o gravitate particulară — tahicardie și fibrilație ventriculară.

— Hipotensiunea arterială, uneori foarte pronunțată, necesitînd o terapie prin perfuzie cu vasopresoare, mai ales în cazurile cînd drogul se administrează i.v.

— Deși se afirmă că acțiunea deprimantă privind contractibilitatea miocardică este practic nulă, folosirea de doze mari de procaină, la cardiopații cu alterări miocardice importante, se va face cu multă atenție.

— *Tulburări nervoase*, de la simple tremurături la halucinații și stări sincopale.

Reacții adverse. Unele, rarisime, sînt de tip idiosincrazic și se exprimă prin colaps cardiovascular, urmat rapid de deces.

— Altele se rezumă la tulburări gastro-intestinale: anorexie, greață, vărsături, diaree.

— Efecte secundare etichetate de *tip general*, asociază manifestări polimorfe: frison, febră, artralgii, mialgii, diverse tipuri de erupții cutanate.

— Tratamentul cronic și cu doze susținute poate induce un *lupus eritematos* (Ladd, 1962).

Lown Fakhro și colab. atrag atenția asupra formelor infraclinice de lupus și insistă asupra necesității supravegherii clinice, dar mai ales biologice (celule L.E., anticorpi antinucleari în special) a persoanelor care iau în mod cronic procainamidă.

Modificările clinice, în formele de lupus exteriorizat, constau din artromialgii, febră, semne de interesare pleuro — pericardică, erupții cutanate și uneori hepato-splenomegalie.

Suprimarea procainamidei duce la dispariția sindromului, în timp variabil, 1—10 săptămîni. Corticoterapia accelerează regresarea semnelor clinice.

— *Agranulocitoza*, uneori cu sfîrșit fatal, a fost consemnată printre efectele nedorite ale terapiei de lungă durată.

Scanned with OKEN Scanner

În cursul tratamentului se vor face frecvent ECG de control şi se va acorda o atenţie deosebită apariţiei de Es. ventriculare, lărgirii complexului QRS cu peste 25% din valoarea iniţială şi diverselor grade de bloc.

Absorbţia şi metabolismul procainei. Faptul că la 30-60 minute de la administrarea per os a drogului se ating concentraţii sanguine optim active, demonstrează că absorbţia gastro-intenstinală este foarte bună aproape completă. Dat fiind faptul că esterazele plasmatice hidrolizează lent procainamida, între 10—20% pe oră, concentraţia plasmatică a acesteia devine rapid similară cu cea obţinută prin administrarea parenterală. Injectarea i.m. şi i.v. în cazurile de urgenţă face să se obţină foarte rapid concentraţia optim activă. Procainamida circulă în torentul circulator legată de proteinele plasmatice, însă aceste legături sînt mai puţin stabile decît cele realizate de chinidină. Se pare că ar exista o corelaţie între nivelurile plasmatice şi concentraţia atinsă în miocard, în afară de cazurile ce asociază o leziune renală sau o insuficienţă cardiacă congestivă, situaţii ce perturbă eliminarea renală a drogului, realizîndu-se astfel niveluri plasmatice mai mari.

Efectul antiaritmic apare cînd se realizează o concentraţie plasmatică între 4-8 μg/ml.

Eliminarea se face pe cale exclusiv renală şi cca 60% din drog se elimină ca atare, iar 10% sub formă de acid paraaminobenzoic. Această proprietate a drogului impune o diminuare a dozei în caz de insuficienţă renală.

Procainamida este comercializată sub numele de *Pronestyl*, sub *formă de tablete* (1 tb — 250 mg) şi *sub formă injectabilă* (flacoane a 10 ml, 1 ml = = 100 mg procainamidă).

Calea per os este preferabilă şi numai cînd existenţa unor suferinţe digestive, sau apariţia acestora în timpul terapiei, fac imposibilă calea orală, recurgem la calea parenterală, în special cea intramusculară.

Calea i.v. este rezervată situaţiilor speciale, în special tahicardie sau fibrilaţie ventriculară şi numai sub atent control ECG.

8.3.1. INDICAŢIILE ŞI CONTRAINDICAŢIILE TERAPIEI CU PROCAINAMIDĂ

Contraindicaţii. Acestea în general sînt aceleaşi ca şi pentru chinidină. Procainamida se administrează sub un control atent în cazul unor tulburări de conducere (bloc gr I şi II, bloc de ramură) şi este formal contraindicată în blocul avansat. Aceeaşi atenţie şi supraveghere se impune la persoanele ce au hipotensiune (vom avea totdeauna la îndemînă amine vasopresoare).

Se impune un control hematologic în cazurile în care se administrează timp îndelungat, ca şi unul imunologic, pentru eventualele forme infraclinice de LED.

Indicaţii de ordin general. Doza orală medie este de 0,5 — 1 g, adică 2—4 tb/24 h.

Doza medie i.m. este de 0,5 — 1 g × 2 — 4 ori/24 h.

Doza medie i.v. este de 2—5 ml lent, sub control ECG, nedepăşindu-se 50 mg/min.

În tratatele de farmacologie, atît mai vechi cît şi mai recente, se consemnează că procainamida are efecte electrofiziologice similare chinidinei şi că indicaţiile terapeutice sînt aceleaşi. În practica clinică însă, se preferă procainamida în tratamentul tulburărilor de ritm ventriculare, iar chinidina, în special în tulburările de ritm atriale.

Scanned with OKEN Scanner

Indicații speciale. Tahicardia ventriculară. Fiind vorba de o urgență, se va utiliza calea i.v., cu un ritm lent de injectare, între 25—50 mg pe minut, și o doză pentru început de 200—500 mg. În eventualitatea sistării tulburării de ritm, se poate lăsa în continuare o perfuzie cu încă 500 mg, care se va administra lent, după care se consolidează rezultatul prin utilizarea căii per orale, 2—4 tablete/24 h, încă cîteva zile. Bolnavul va fi în permanență sub control ECG. Cînd controlul ECG nu se poate realiza, se recomandă administrarea i.v., lent, de 100 mg procainamidă, tot la 6 ore interval, asociind și cîte 1 tabletă la același interval de timp.

Fibrilația ventriculară. Astăzi se preferă defibrilarea electrică și numai în imposibilitatea de a o practica se va injecta lent i.v. 250—500 mg. procainamidă.

Extrasistolele ventriculare. Vom acorda o deosebită atenție Es. care survin după o intervenție pe cord și celor care sînt persistente și incomodează.

În prima eventualitate se preferă perfuzia lentă i.v. care conține 1 000 mg procainamidă în 100 ml dextroză 5%.

În ultima situație se recomandă terapia per os, 250 mg la 4—6 h, după frecvența Es. și răspunsul terapeutic.

Procainamida se poate recomanda în Es. induse de digitală, cînd acestea sînt polimorfe, multifocale sau sistematizate. S-a remarcat o incidență crescută a blocului a.v. la persoanele tratate cu procainamidă pentru tahiaritmii induse de digitală.

Tahicardii supraventriculare. Procainamida a fost utilizată în unele cazuri de tahicardie supraventriculară auriculară sau nodală.

S-au utilizat mai multe tipuri de scheme terapeutice:

a) per os, 1 000 mg în 24 h, repartizate la intervale de timp regulate (250 mg × 4), după o administrare prealabilă de 250—500 mg i.m.

b) în cazurile rebele se administrează i v., începînd cu 250—500 mg, lent, urmate de 250 mg, i.v., tot la 6 ore, pînă la sistarea tulburării de ritm sau pînă apar efecte secundare neplăcute.

Asocierea procainamidei cu chinidina, producînd efecte aditive, este contraindicată, deoarece ar favoriza apariția rapidă a fenomenelor toxice. Aceeași rezervă trebuie să o avem cînd după doze mari de chinidină se recomandă procainamida (risc crescut de manifestări toxice, prin efect cumulativ).

În schimb, asocierea cu Difenilhidantoină este indicată, deoarece acest drog îmbunătățește conducerea, în special cea A—V, contracarînd efectul deprimant al procainamidei.

Procainamida se poate folosi în toate cazurile în care dorim să realizăm o profilaxie a unor tulburări de ritm, ca cele induse de anestezie, de chirurgia toraco-cardiacă, de cateterismul cardiac, sau pentru menținerea unor rezultate, mai exact a ritmului sinusal, după reconversia unor tulburări de ritm.

8.4. LIDOCAINA (XILOCAINA, XILINA)

Lidocaina, sintetizată în 1943 de Löfgren, este un derivat de cocaină care inițial a fost utilizată ca un anestezic local.

În 1950 Southworth remarcă calitățile sale antiaritmice, iar din 1960 este larg utilizată în unitățile de terapie ale coronarienilor pentru combaterea aritmiilor ventriculare, în special în cursul infarctului miocardic acut

Scanned with OKEN Scanner

(Kimball şi Killip). Larga răspîndire a utilizării acestui drog se datoreşte faptului că acţionează prompt, are o scurtă durată de acţiune, este eficace în tulburările de ritm ventricular şi reacţiile adverse sînt minime.

Iniţial Lidocaina a fost utilizată în combaterea unor aritmii survenite în cursul cateterismului cardiac şi al chirurgiei cardiace, iar ulterior în terapia aritmiilor ventriculare ce complicau infarctul miocardic acut, ca şi în unele aritmii induse de digitală.

Proprietăţi electrofiziologice. Administrată în doze terapeutice (1–4 mg/kilocorp), lidocaina nu modifică frecvenţa sinusală. În doze mari toxice poate produce rărirea frecvenţei cardiace sau chiar pauză (oprire) sinusală.

Lidocaina produce efecte neînsemnate asupra duratei potenţialului de acţiune, atît pe structurile atriale comune, cît şi pe cele specializate.

De asemenea, drogul are efecte minime asupra conducerii prin nodul atrio-ventricular, în doze terapeutice.

Pe sistemul His-Purkinje, lidocaina scurtează potenţialul de acţiune, ca şi perioada refractară. De asemenea scurtează panta fazei a 4-a a depolarizării, ceea ce are ca efect o scădere a automatismului.

Lidocaina are deci şi capacitatea de a ameliora velocitatea conducerii, suprimînd astfel unele aritmii prin „reintrare". Asupra muşchiului ventricular, atît durata potenţialului de acţiune, cît şi perioada refractară efectivă sînt scăzute sub acţiunea lidocainei.

Efecte hemodinamice. În doze mari, lidocaina scade forţa de concentraţie a miocardului şi produce hipotensiune arterială marcată. În dozele terapeutice, aceste efecte negative nu apar. Uneori la doze mici se poate remarca un modest efect inotrop pozitiv şi cronotrop pozitiv.

Iniţial, s-a încercat administrarea drogului per oral, dar s-au remarcat o serie de manifestări secundare nedorite (vertije, parestezii în limbă etc.) care au făcut această cale de administrare impracticabilă.

Drogul este metabolizat în ficat, unde suferă un proces de dietilare şi hidroliză, rezultînd o serie de metaboliţi ce exercită o acţiune toxică asupra sistemului nervos central. Cca 70% din lidocaină este metabolizată şi numai 10% este excretată ca atare.

Lidocaina se utilizează pe cale i.m., dar mai ales i.v. Se reabsoarbe repede de la locul injecţiei, atingînd în cca 30 minute concentraţia sanguină maximă.

S-a remarcat că reacţiile adverse apar mai rapid la suferinzii hepatici cronici sau la cardiopaţii decompensaţi. Se impune o reducere a dozei în prezenţa unei insuficienţe hepatice.

Contraindicaţiile sînt puţine: *hipersensibilitatea faţă de anestezicele locale de tip amidă*, aceasta existînd la precedentele administrări; *convulsiile mimînd atacul epileptic*, *blocul a-v complet* (suprimarea centrului ectopic ventricular, fără intrarea în acţiune a altui centru ar însemna asistola fatală).

8.4.1. INDICAŢII TERAPEUTICE

Lidocaina (Xilina) s-a dovedit eficientă în suprimarea aritmiilor ventriculare, în special cele din cursul cateterismului cardiac, a chirurgiei cardiace sau din cursul infarctului de miocard acut.

Drogul se dovedeşte activ cînd nivelul plasmatic este cuprins între 1,2 şi 6 μg/ml, ceea ce se realizează cînd se administrează i.v. un „bolus" de 50 mg lidocaină, sau 250 mg i.m.

Scanned with OKEN Scanner

În caz de aritmie *extrasistolică ventriculară*, mai ales cînd Es. sînt frecvente, multifocale, în salve, bigeminate, ameninţătoare (R pe T), Xilina se administrează sub formă de „bolus", o doză de 0,5—1 mg/kilocorp, ceea ce revine la 50—100 mg. Dacă efectul scontat nu apare în cîteva minute, doza se poate repeta. Odată obţinut efectul spontan se pune o perfuzie, tot cu 0,5—1 mg/kilocorp, avînd grijă ca doza total administrată să nu depăşească 5 mg/kilocorp. Acest mod de administrare s-a dovedit foarte eficace în caz de infarct miocardic acut, complicat cu extrasistole ventriculare.

În caz de tahicardie ventriculară, procedura este asemănătoare. Se administrează i.v. un „bolus" de 50—100 mg xilină urmată de o perfuzie cu 1 mg/kilocorp. La nevoie se poate repeta injecţia i.v. sub formă de „bolus", fără a depăşi doza totală de 5 mg/kilocorp şi pe 24 h.

Xilina este drogul de predilecţie pentru tratamentul aritmiilor ventriculare ce însoţesc infarctul miocardic acut, deoarece acţionează prompt, nu are efecte deprimante pe miocard şi nu produce hipotensiune, are durată scurtă de acţiune şi efecte toxice minime.

De asemenea se consideră un drog de elecţie în tratamentul aritmiilor ventriculare induse de digitală.

Ca *reacţii adverse* s-au semnalat efecte asupra *sistemului nervos*, după doze mari: *somnolenţă*, *stare delirantă*, *amorţeli*, *parestezii în membre*, *vorbire împleticită*, *contracţii musculare fasciculare*, *stare euforică* pînă la *dezorientare temporo-spaţială*, *convulsii şi comă*.

Citeodată astfel de manifestări se văd la doze mai puţin mari, dar este vorba de pacienţi ce asociază şi o insuficienţă cardiacă congestivă şi/sau o insuficienţă hepatică.

Rar s-au mai semnalat *bradicardie* şi *pauze sinusale*, mai ales la cei care suferă de boala sinusului, ca şi apariţia unui bloc complet, la cei ce aveau tulburări de conducere, în special bloc de ramură.

La pacienţii digitalizaţi, după lidocaină s-a remarcat o ameliorare a conducerii atrio-ventriculare şi apariţia unei tahicardii supraventriculare.

8.5. DIFENILHIDANTOINA (DILANTIN, DI-HYDAN)

Merrit şi Putnam au introdus, în 1938, difenilhidantoina (DPH) în tratamentul epilepsiei. Drogul este larg utilizat în ultimele 3 decade, fiind lipsit de efectul deprimant al altor anticonvulsive asupra sistemului nervos central.

Finkelman şi Arieff, cercetînd efectele DPH, semnalează că unii pacienţi s-au plîns de dureri precordiale, aceştia avînd şi modificări ECG, care constau din bradicardie, alungirea intervalului P—R şi anomalii de undă T.

Harris şi Kokernot, în 1950, au considerat, dat fiind similitudinea dintre zona epileptogenă corticală şi zona înconjurătoare infarctului miocardic în generarea aritmiilor, că DPH ar fi indicată în suprimarea acestor aritmii. Aceşti autori constată suprimarea aritmiilor ventriculare din cursul infarctului miocardic experimental, prin administrarea parenterală de DPH.

În 1958, Leonard folosind Dilantinul în tratamentul tahicardiei ventriculare obţine rezultate bune în clinica umană.

Proprietăţi electrofiziologice şi farmacologice. DPH se aseamănă mult în ceea ce priveşte proprietăţile sale electrofiziologice cu lidocaina şi se deosebeşte de chinidină şi procainamidă.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, *la nivel atrial* DPH nu are efecte evidente asupra perioadei refractare efective, asupra duratei potențialului de acțiune, ca și asupra automaticității, deși unii autori au semnalat o oarecare scurtare a perioadei refractare.

La nivelul nodului sino-atrial DPH deprimă depolarizarea diastolică, constatare de care trebuie să ținem seama mai ales în cazurile în care există o boală a sinusului.

La nivelul nodului atrio-ventricular DPH crește viteza conducerii, ceea ce face ca drogul să fie foarte util, mai ales în fenomenele de supradozaj digitalic.

În ceea ce privește efectele DPH *asupra sistemului His-Purkinje*, DPH diminuează excitabilitatea ventriculară, scade panta fazei a 4-a (diastolică) a depolarizării și suprimă astfel depolarizarea spontană. În doze terapeutice DPH nu are efecte semnificative pe sistemul His-Purkinje și scade perioada refractară efectivă a acestuia, ceea ce are ca efect suprimarea aritmiilor prin perturbări în formarea impulsului.

În ceea ce privește modificările hemodinamice este de reținut:

— În doze mari și cînd este rapid injectat, DPH poate determina o marcată hipotensiune arterială și uneori pauze sinusale. Hipotensiunea recunoaște drept mecanism pe de o parte o acțiune periferică, de vasodilatație, și una centrală de scădere a capacității contractile a cordului.

În doze mari, DPH produce un efect inotrop negativ, cu scăderea debitului cardiac, creșterea presiunii intraventriculare telediastolice și alungirea perioadei de ejecție sistolică. Este posibil ca și scăderea întoarcerii venoase să contribuie în parte la scăderea debitului cardiac.

Efectul inotrop negativ a fost pus în legătură cu alterările concentrației de calciu, determinate de drog, și deci cu o scădere a contractilității cardiace.

DPH scade rezistența vasculară și în acest mod produce și o oarecare creștere a fluxului sanguin prin coronare.

În doză terapeutică — 250 mg i.v. — nu se remarcă modificări semnificative în ceea ce privește TA sistemică și pulmonară, rezistențele periferice, debitul cardiac și frecvența cardiacă. Unele mici scăderi tensionale (pînă în 10 mm Hg), ca și o creștere a presiunii intraventriculare telediastolice, constatate în primele minute de la administrarea i.v., sînt pasagere.

În cursul administrării de DPH s-au semnalat apariția unor modificări ECG, cum ar fi: prelungirea intervalului P—R, scăderi de amplitudine ale undei T, oarecare anomalii de QRS. S-au semnalat și unele perturbări de ritm: bradicardie, tulburări de conducere și chiar fibrilație ventriculară. Toate acestea în special la bolnavi cu un cord profund alterat și în insuficiență cardiacă congestivă.

Drogul se poate administra per os sau parenteral i.v. Pentru ca drogul să fie eficient este nevoie să se atingă un anumit nivel plasmatic, care este cuprins între 10—18 μg/ml; în foarte puține cazuri a fost nevoie de un nivel plasmatic mai mare de 18 μg/ml.

Drogul se absoarbe bine gastro-intestinal; în sînge, cca 50% circulă legat de proteinele plasmatice și se depozitează în unele țesuturi, cum ar fi țesutul adipos, muscular, ficat și rinichi. DPH nu este hidrosolubilă, ceea ce a impus căutarea unui solvent; acesta conține propilen glicol 40%, alcool 10% și apă 250 mg; DPH se dizolvă în 5 cm^3 din acest solvent. Solventul este însă iritant pentru venă, producînd durere la locul de injecție. În același timp solventul

Scanned with OKEN Scanner

singur poate determina o creştere a potenţialului prag diastolic şi o creştere a perioadei refractare efective pe sistemul His-Purkinje.

DPH suferă o metabolizare hepatică, fiind mai întîi hidroxilată şi apoi conjugată şi eliminată prin bilă în tractul intestinal. O mică parte, cca 5%, se elimină ca atare prin rinichi. În caz de insuficienţă hepatică doza va trebui deci scăzută şi administrarea drogului va fi evitată în cazurile mai severe.

Anumite droguri potenţează efectele DPH, iar altele le scad. Astfel HIN ca şi acidul aminosalicilic fac să se acumuleze şi să apară efecte de tip toxic; la fel şi unele anticoagulante cum ar fi warfarina şi bishidroxicumarina, care intră în competiţie cu enzimele hepatice ce produc sulfoconjugarea. Barbituricele fac să diminueze efectul DPH, deoarece stimulează enzimele microsomiale hepatice şi accelerează metabolizarea DPH.

8.5.1. INDICAŢII ŞI CONTRAINDICAŢII ALE TERAPIEI CU DPH

1. *În primul rînd DPH este indicată în abolirea aritmiilor induse de digitală, atît supraventriculare cît şi ventriculare.* În peste 2/3 din cazuri se obţin efecte salutare, cu restabilirea ritmului sinusal. În aceste cazuri prima măsură este suprimarea digitalei, dar în acelaşi timp, pînă drogul se elimină, DPH îşi exercită efectele sale favorabile; scade automatismul miocardic şi îmbunătăţeşte conducerea atrio-ventriculară şi intra-ventriculară, ceea ce face să dispară aritmiile prin tulburări în formarea ca şi în conducerea impulsului. Efectul salutar al DPH priveşte atît aritmiile supraventriculare cît şi ventriculare, ca şi tahicardiile joncţionale, cu sau fără bloc de ieşire.

2. DPH este indicată în tratamentul aritmiilor ce survin în cursul infarctului miocardic. Drogul suprimă extrasistolele ventriculare, ca şi accesele de tahicardie ventriculară. A fost utilizat şi în scop profilactic, mai ales pentru a preveni atacurile recurenţiale de tahicardie ventriculară.

3. Drogul s-a utilizat şi în *tratamentul aritmiilor recurente*, atît de tip supraventricular cît şi ventricular.

DPH este utilizată şi în cazurile care n-au răspuns la chinidină şi procainamidă. Este utilă şi în terapia extrasistolelor, indiferent de sediu.

DPH a fost utilizată de asemenea în tratamentul tahicardiei ventriculare recurenţiale şi cu titlu profilactic, în combaterea fibrilaţiei ventriculare. În aceste 2 ultime eventualităţi s-a încercat şi tratamentul asociat DPH-Propranolol.

DPH nu este activă în tratamentul fibrilaţiei şi flutterului atrial, mai ales în formele paroxistice.

4. S-a utilizat de asemenea *profilactic în cursul anesteziilor* cu ciclopropan.

5. Tot profilactic s-a aplicat pentru preîntîmpinarea efectelor toxice, nedorite la pacienţii digitalizaţi, cărora trebuie totuşi să li se aplice cardioversia prin şoc electric. Bolnavii digitalizaţi pot face după electroşoc aritmii, din care unele severe, ce le ameninţă viaţa. Administrarea de DPH preîntîmpină apariţia unor asemenea aritmii.

Mod de administrare. Pentru ca DPH să fie eficientă este necesar să se obţină o concentraţie plasmatică de 10—18 μg/ml.

Drogul se poate administra i.v. şi per os. Cînd se utilizează calea i.v. se recomandă să se administreze o doză iniţială de 250 mg şi apoi se dau doze

Scanned with OKEN Scanner

de 50—100 mg, tot la 5—10 minute, pînă se suprimă aritmia, fără a depăşi însă doza maximă de 1 000 mg. În următoarele 2 zile, doza se scade la 500—600 mg, în prize fracţionate, tot i.v. după care se trece la tratament de întreţinere, per os, cca 300—400 mg pe zi.

În tratamentul per os se folosesc doze zilnice de 300—400 mg, pentru a se asigura un nivel plasmatic eficient.

Reacţii adverse. Cînd se utilizează calea i.v. se va urmări tensiunea arterială, ritmul cardiac şi eventualele semne de decompensare cardiacă.

Hipotensiunea apare la cca 15% din cei supuşi terapiei, dar în puţine cazuri este severă, mai ales la cei cu TA scăzută sau hipersensibili la drog.

Tulburările de ritm induse de drog pot fi severe: de la bradicardie la pauză sinusală, de la tulburări de conducere modeste la blocul a-v complet, pînă la moarte prin fibrilaţie ventriculară.

În fine, în cazurile de tulburări de ritm ce survin pe un miocard alterat, DPH poate precipita sau agrava o insuficienţă cardiacă.

În cazul terapiei cu DPH s-au descris erupţii cutanate şi alte reacţii de tip alergic (eritem morbiliform, eritem multiform), manifestări neurologice ce mimează un sindrom cerebelos (ataxie, tremurături, nistagmus), ca şi diverse parestezii, halucinaţii; în unele cazuri rare deprimarea centrului respirator şi, excepţional stop respirator; tulburări gastro-intestinale ca greaţă, vărsături, epigastralgii; tulburări ale hematopoiezei: anemie, pancitopenie.

S-au semnalat şi unele manifestări mai particulare cum ar fi: gingivită hipertrofică, hirsutism, simptome şi semne ce mimează periarterita nodoasă sau LED.

Contraindicaţii. Nu se va utiliza DPH la cei cu un miocard alterat, cu manifestări de insuficienţă cardiacă congestivă şi în caz de hipersensibilitate. De asemenea va fi evitată în cazurile cu bradicardie şi hipotensiune marcată. Blocul avansat contraindică utilizarea DPH.

8.6. PROPRANOLOLUL (INDERAL)

Medicaţia betablocantă joacă un rol important în tratamentul aritmiilor. Vom insista asupra Propranololului cap de serie şi prototipul acestora.

Acest drog are o acţiune antiaritmică datorită blocării efectelor catecolaminelor, ca şi a unor acţiuni directe asupra potenţialelor de membrană.

Considerăm indicat să reamintim, mai întîi, care sînt efectele stimulării simpatice şi a aminelor simpatomimetice asupra activităţii electrice a inimii.

Proprietăţi electrofiziologice. Efectele Propranololului asupra potenţialelor de membrană au fost studiate atît pe atriul de iepure de casă, cît şi pe fibrele Purkinje şi muşchiul ventricular de cîine.

În doze mici — 0,1 mg/l—Propranololul *nu produce nici o modificare sesizabilă*; în schimb cînd se adaugă o perfuzie de epinefrină, se remarcă o creştere a depolarizării diastolice, modificare de care trebuie să se ţină seama în clinică, fiind la baza suprimării unor focare ectopice.

În doze mai mari, 0,3 mg/l, Propranololul, pentru fibrele Purkinje şi pentru muşchiul atrial, determină o scădere a duratei potenţialului de acţiune,

Scanned with OKEN Scanner

care se realizează pe seama scurtării fazelor precoce ale repolarizării. În doze mai mari se realizează o scădere a potențialului de acțiune în toate țesuturile studiate.

Concomitent se produce o scurtare a perioadei refractare în fibrele Purkinje și o scădere marcată a capacității de a răspunde la stimulii de frecvență mare, atît la nivelul fibrelor Purkinje, cît și atrial.

Pe animalul neanesteziat, dozele curente de Propranolol scad puțin frecvența cardiacă, conducerea a-v și viteza conducerii în fibrele Purkinje; de asemenea este puțin influențat timpul de activare ventricular. Cînd se adaugă o perfuzie de catecolamine (isoproterenol), efectul beta-blocant este evident: scade frecvența ventriculară, ca și conducerea a-v și velocitatea conducerii în fibrele Purkinje.

Propranololul exercită și o acțiune directă asupra potențialelor de membrană, care nu este datorită efectelor betablocante. Astfel se produc unele efecte denumite „quinidine-like": efect anestezic local și reducerea velocității părții ascendente a potențialului de membrană, ca și mărirea „overshootului". Spre deosebire de chinidină, Propranololul scade potențialul de acțiune prin scurtarea porțiunii corespunzătoare depolarizării diastolice precoce, asemănîndu-se în această privință cu DPH.

Mecanismele acțiunii antiaritmice a Propranololului. Așa cum s-a arătat, acest drog poate acționa prin blocarea β-receptorilor adrenergici, sau direct asupra potențialelor de membrană, datorită așa-ziselor efecte „quinidine-like".

Se pare că rărirea frecvenței cardiace, suprimarea unor ritmuri cu frecvență rapidă s-ar datora beta-blocării, iar efectul pozitiv asupra disritmiilor induse de digitală s-ar datora efectului „quinidine-like".

În ultima decadă s-au introdus noi beta-blocante: Visken, Trasicor etc., care au aproape aceleași efecte asupra tulburărilor de ritm.

Sotalolul, un alt beta-blocant (ICI 50172), ca și M.J. 1999, deși au efecte „quinidine-like" cvasinule, au activitate antidisritmică, în special cînd aceasta este determinată de perfuzia de norepinefrină, ceea ce înseamnă că această disritmie este datorită stimulării beta-receptorilor, iar Sotalolul și M.J. 1999 acționează prin beta blocare.

S-au cercetat cu atenție și efectele beta-blocării asupra ritmului sinusal. Scăderea frecvenței cardiace este mică la individul normal și în repaus. Această scădere a ratei ventriculare este evidentă în timpul efortului și cînd există un tonus simpatic crescut (simpaticotonie).

De altfel sînt bine cunoscute efectele pozitive ale Propranololului (Inderal), în cazurile etichetate „nevroze cardiace cu tahicardie", „cord iritabil", „tahicardie neuro-vegetativă" (doze de 10—60 mg/24 h, per os, pot fi salutare). De altfel, variatele tipuri de tahicardie (post-infarct, cardiomiopatie etc.) pot beneficia de tratamentul cu Propranolol. Acesta s-a folosit și în tratamentul simptomatic al tahicardiei din hipertiroidism.

Vom prezenta efectele Propranololului, în variate tipuri de disritmii, fie de tip atrial, fie ventricular, de etiologii diverse, insistînd în special asupra disritmiilor ce survin în cursul evoluției infarctului miocardic acut, digitaloterapiei și din cursul cardio-versiei prin șoc direct.

Scanned with OKEN Scanner

8.6.1. INDICAȚIILE PROPRANOLOLULUI

8.6.1.1. DISRITMII ATRIALE

1. *Extrasistolele atriale* beneficiază în peste 60% din cazuri de Propranolol în doze de 5—10 mg i.v. sau 20—120 mg/per os. În cca 10% din cazuri efectul se poate considera satisfăcător, numărul (frecvența) acestora scăzînd semnificativ.

2. *Tahicardiile supraventriculare, cu conducere atrio-ventriculară normală*, au răspuns pozitiv în cca 56% din cazuri, restabilindu-se ritmul sinusal, iar în cca 25% s-a produs o evidentă scădere a ratei ventriculare, focarul ectopic persistînd. S-a folosit calea i.v. în doză de 2,5—5 mg. S-au consemnat și unele reacții adverse rare, ca hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă. Au fost notate și foarte rare cazuri de deces, care a survenit la scurt timp după administrarea i.v. a drogului.

3. *Tahicardii supraventriculare cu bloc a-v* (nedigitalice). Propranololul se administrează i.v. (2,5—5 mg) sau per oral (20—60 mg). Sub influența beta-blocantului se remarcă o accentuare a blocului a-v și scăderea frecvenței ventriculare. Rar s-a obținut reconversia în ritm sinusal. În unele cazuri s-a utilizat combinația Propranolol-Chinidină, mai ales cînd răspunsul terapeutic la beta-blocant a fost negativ.

4. *Fibrilația atrială* (FA). Numai în 10% din cazuri se obține restabilirea ritmului sinusal și în special în cea paroxistică; în cca 80% cazuri se realizează o frecvență ventriculară mai mică. Mecanismul de acțiune fiind dependent de întîrzierea conducerii a-v, răspund mai ales acele cazuri în care există și o activitate simpatică crescută.

Drogul s-a administrat i.v. (2,5—5 mg) sau per os, 20—40—80 mg/24 h, și în special în acele cazuri în care fibrilația era de dată recentă.

Merită să semnalăm o serie de cercetări hemodinamice făcute la pacienții cu FA și sub Propranolol, atît în repaus cît și la efort. Datele constatate sînt interesante: frecvența ventriculară este rărită, în repaus cît și la efort, dar nu s-a remarcat nici o ameliorare a parametrilor hemodinamici (debit cardiac, presiune arterială pulmonară etc.).

Unii autori au recomandat utilizarea Propranololului în reconversia la ritm sinusal a FA recente.

Alți autori, puțini la număr, au recomandat, în același scop, asocierea Chinidină-Propranolol, pe care nu o contraindică decît în prezența unui atriu stîng mare. Se prescriu 30—60 mg Propranolol +0,90—1,20 g Chinidină zilnic, pe o perioadă de cca 5—6 zile.

Se mai recomandă Propranololul la unii pacienți cu stenoză mitrală și tahicardie, necontrolată numai prin terapia digitalică. Doza variază între 60—150 mg/24 h.

Propranololul se indică de asemenea în toate cazurile de FA, paroxistică, mai ales în cele declanșate de efort. Se administrează zilnic, per os, în doză de 10—40—80 mg, avînd ca rezultat restabilirea ritmului sinusal sau o evidentă scădere a frecvenței ventriculare.

5. *Flutterul atrial.* Propranololul, în doză de 2,5 mg i.v. sau 40—160 mg per os, zilnic, restabilește ritmul sinusal în cca 25% din cazuri, iar în cca 50% produce o reducere marcată a frecvenței cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

Experienţa a arătat că flutterele recente se reconvertesc mai uşor în ritm sinusal. În cazurile dificile, se poate combina cu Chinidina. Drogul este de asemenea indicat în flutterele paroxistice.

6. *Tahicardia paroxistică atrială.* Există o experienţă acumulată care demonstrează că Propranololul este foarte eficace, mai ales în tahicardiile paroxistice determinate de efort sau care fac parte din sindromul WPW. Doza de Propranolol variază între 20—240 mg zilnic. Se începe cu 2—5 mg i.v. apoi se continuă cu 10 mg per os, tot la 6 ore.

8.6.1.2. DISRITMII VENTRICULARE

1. *Extrasistolele ventriculare* răspund foarte bine şi bine la terapia cu Propranolol. Cele mai bune rezultate sînt consemnate în cazul Es. ventriculare prin supradozaj digitalic (95%) şi din cursul infarctului miocardic acut (80%), ca şi în cazul Es., de efort (85%).

Doza variază între 2—5 mg i.v. sau 40—120 mg, zilnic, per os. Rar s-au consemnat reacţii adverse.

2. *Tahicardia ventriculară.* Atacul de tahicardie ventriculară este suprimat în peste 80% din cazuri, prin administrarea i.v. de 5 mg Propranolol.

În formele etichetate sincopale, în care apar atacuri repetate de tahicardie ventriculară, Propranololul poate fi administrat per os, profilactic, în doză de 20—120 mg zilnic. Se pare că atacurile declanşate de efort ar răspunde mai bine.

8.6.1.3. DISRITMIILE DIN CURSUL INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT

Cei mai mulţi autori consideră că aritmiile din cursul infarctului miocardic acut sînt datorite, în bună parte, eliberării de catecholamine din miocardul lezat. Administrarea de beta-blocante ar determina deci prevenirea apariţiei acestor tipuri de aritmii. Pe de altă parte efectul „quinidine-like" al acestora este de asemenea util în combaterea acestor aritmii.

Efectele beta-blocantelor asupra modificărilor ECG din IM au fost studiate de Sodi Pallares şi colab.; după aceşti autori drogul ar produce o mai bună oxigenare a miocardului şi un efect protector contra fibrilaţiei ventriculare.

Prima încercare în clinică a fost făcută în 1965 de Snow, care comunică o mortalitate redusă la jumătate pentru grupul tratat, faţă de cel martor. Cercetări ulterioare în această direcţie au arătat că între infarctele tratate cu Propranolol şi cele fără acest drog nu există nici o deosebire, în ceea ce priveşte mortalitatea şi freevenţa tulburărilor de ritm.

Cei mai mulţi cercetători au ajuns la concluzia că administrarea de rutină de Propranolol nu îmbunătăţeşte (scade) mortalitatea în IM recent. Betablocantele pot fi folosite în tratamentul tulburărilor de ritm din cursul evoluţiei IM acut. Nu există nici o dovadă că acestea ar exercita un efect profilactic în prevenirea tulburărilor de ritm din cursul IM acut.

Beta-blocantele au acţiune evidentă în unele tahicardii reflexe, a unor disritmii supraventriculare şi ventriculare şi în special asupra Es-ventriculare şi a atacurilor de tahicardie ventriculară.

Scanned with OKEN Scanner

Nu se vor indica în caz de tensiune arterială scăzută (max. 90—80 mm Hg), bradicardie sub 60/min., cînd sînt prezente fenomene de insuficienţă cardiacă latentă sau potenţială şi la cei cu disfuncţii ventilatorii.

8.6.1.4. DISRITMII INDUSE DE DIGITALĂ

Propranololul este un agent antiaritmic util în aritmiile induse de digitală (aceasta din urmă scade automatismul celular din nodul sino-atrial, creşte automatismul pace-makerilor secundari, creşte perioada refractară a nodului atrio-ventricular, prelungind timpul de conducere a-v, deprimă conducerile a-v şi intraventriculare).

— *Tahicardia atrială paroxistică cu bloc a-v.* Este o tulburare de ritm relativ frecventă, 10—30% în cadrul disritmiilor digitalice şi severă, adesea fiind cauza unor insuficienţe cardiace cu aspect ireductibil sau a unor decese subite.

Răspunde excelent la Propranolol, 2-5 mg i.v. sau 20-60 mg per os, zilnic.

— *Extrasistolele ventriculare de variate tipuri* sînt bine influenţate de 2-5 mg i.v. Propranolol, sau 10-40 mg per os, zilnic.

— *Tahicardia ventriculară.* Betablocantele au aceleaşi indicaţii ca pentru tahicardiile ventriculare de altă etiologie.

Experienţa clinică arată că disritmiile digitalice care sînt produse printr-o creştere a automatismului cardiac răspund excelent la acţiunea Propranololului. Dimpotrivă, cele produse printr-o deprimare a conducerii a-v sînt neinfluenţate sau chiar agravate.

8.6.1.5. ALTE SITUAŢII

În disritmiile induse de unele droguri, ca Tofranil (imipramină), *Chinidină, în cursul inducerii anesteziei* în chirurgia pe cord deschis, în cazul electroşocului cu curent direct, în vederea conversiei la ritm sinusal, la persoanele digitalizate, se poate utiliza profilactic sau curativ Propranololul în doză de 20—120 mg zilnic.

*

Propranololul este un agent antiaritmic activ, care şi-a cucerit un rol apreciat printre drogurile antiaritmice.

El prezintă însă unele reacţii adverse, care trebuie cunoscute:

— *Hipotensiunea arterială* este de obicei puţin marcată, dar poate deveni alarmantă şi chiar periculoasă, cînd drogul este administrat i.v.

— *Bronchospasmul*, care contraindică drogul la cei cu disfuncţii ventilatorii şi în special la astmatici.

— *Inotropismul negativ* favorizează decompensarea cardiacă. Propranololul este contraindicat la cei în insuficienţă cardiacă manifestă sau potenţială.

Acţiunea inotrop negativă s-ar datora efectului inhibitor asupra adenilciclazei, perturbîndu-se astfel formarea AMP-ciclic şi permeabilitatea membranară pentru calciu.

De la data introducerii Propranololului în terapeutică au fost descoperite noi generaţii de beta-blocante, unele din acestea deja amintite. Vom menţiona

Scanned with OKEN Scanner

principalele beta-blocante intrate deja în terapeutică: *Oxprenolol* (Trasicor), *Alprenolol*, (Aptine), *Pindolol* (Visken) *Metropolol* (Lopressor), *Acebutolol* (Sectral), *Atenol* (Tenormine), *Satobol* (Sotalex), *Labetalol* (Trandate), *Timolol* (Timacor), *Nadolol* (Corgard), *Talinolol* (Cordanum). Sînt utilizate în special în tulburări de ritm, dar mai ales în terapia hipertensiunii arteriale.

8.7. TOSILATUL DE BRETILIU

Tosilatul de bretiliu (TB) este o sare de amoniu cuaternară, care a fost recomandat de Boura şi Green în 1959 ca un drog antihipertensiv, dat fiind capacitatea acestor compuşi de a bloca neuronii adrenergici. Tosilatul de bretiliu inhibă eliberarea de norepinefrină din terminaţiile simpatice postganglionare, după ce în prealabil a determinat o eliberare de catecholamine în torentul circulator.

Drogul nu s-a impus ca un antihipertensiv, dat fiind, pe de o parte, tulburările digestive ce însoţeau administrarea sa per orală, dar mai ales dezvoltarea unei toleranţe faţă de efectele sale antihipertensive.

Leveque, în 1965, semnalează pentru prima dată acţiunea antifibrilară a acestui drog (prevenea fibrilaţia atrială indusă de acetilcholină), iar Bacaner, un an mai tîrziu, descrie capacitatea drogului de a creşte pragul de fibrilaţie şi suprimarea fibrilaţiei ventriculare din cursul infarctului miocardic experimental, sau indus prin curent alternativ.

Alţi autori au demonstrat efectul protector al drogului faţă de aritmiile ventriculare induse de adrenalină.

Mecanismul sau mecanismele de acţiune antifibrilară ale TB nu se cunosc încă precis. Iniţial s-a afirmat că aceste efecte sînt datorite blocării ganglionilor adrenergici, dar lucrări ulterioare nu au confirmat această ipoteză. S-a emis ulterior ipoteza unui efect anestezic local, dar acest efect nu se realizează decît la doze foarte mari, care nu se utilizează în clinică.

Într-o fază iniţială TB creşte automatismul inimii şi poate iniţia apariţia de extrasistole (prin eliberare de catecholamine). De asemenea iniţial creşte viteza conducerii, pentru ca ulterior şi la doze mai mari să o scadă. TB prelungeşte atît perioada refractară efectivă, cît şi durata potenţialului de acţiune.

Drogul are şi o calitate deosebită — anume are efecte inotrop pozitive.

Un efect hemodinamic de care trebuie să se ţină seama în terapia cu TB este capacitatea acestui drog de a scădea TA, scădere care poate fi prezentă şi în clinostatism. Acest efect poate deveni primejdios cînd bolnavul tratat este un coronarian sau este un pacient cu infarct miocardic acut (poate favoriza instalarea sau extinderea infarctului).

În clinica umană TB s-a dovedit eficace în aritmiile ventriculare, chiar şi în acelea care s-au dovedit refractare la alte antiaritmice sau defibrilare electrică. Astfel tahicardia ventriculară, extrasistolia ventriculară şi chiar fibrilaţia ventriculară pot fi jugulate prin administrare de TS, fie i.m., dar mai ales i.v. în doze de 2-4 mg/kilocorp.

În unele cazuri de aritmie extrasistolică ventriculară, ca şi în unele tahicardii ventriculare recurenţiale s-a utilizat calea per orală. Începutul activităţii antiaritmice se situează la cca 3 ore după administrare.

Dintre reacţiile adverse menţionăm: greaţă, vărsături, hipotensiune arterială (cînd aceasta este pronunţată se suprimă drogul şi se administrează li-

Scanned with OKEN Scanner

chide, pentru a creşte volumul circulant, şi norepinefrină, cînd este cazul). S-au mai consemnat: hipersalivaţie şi tumefiere dureroasă a parotidelor, ca şi iniţial tahicardie (prin eliberarea de norepinefrină) şi ulterior bradicardie.

Drogul se poate administra per os 200—400 mg × 2-3 ori pe zi, începîndu-se cu o doză de încercare de 600 mg, repetîndu-se doza de 200 mg tot la 4-6 ore. Intravenos, doza iniţială este de 100-150 mg (se va dilua în ser glucozat 5% 50-100 ml) şi se continuă cu 300 mg i.m. tot la 8-12 h. Nu se va administra la coronarienii cu accese dureroase frecvente şi nici la cei care sînt în stare de şoc.

În concluzie, TB este un antiaritmic mai particular, deoarece are şi efecte inotrop pozitive şi este indicat în aritmiile ventriculare, manifestînd în acelaşi timp şi calităţi profilactice.

Alţi compuşi de amoniu cuaternar cu proprietăţi antiaritmice. Iniţial, activitatea antiaritmică a TB s-a atribuit efectelor sale de blocare a ganglionilor adrenergici; ulterior s-a luat în discuţie un efect, „quinidine-like", iar în ultimă instanţă corelaţia s-a făcut cu existenţa în structura sa a amoniului cuaternar.

De aici şi ideea de a se obţine şi alţi compuşi de amoniu cuaternar şi a li se cerceta proprietatea lor antiaritmică. Astfel s-au sintetizat: un compus de dimetil-amoniu cuaternar cu propranololul sau *UM-272 (SC-27761)* sau *dimetil-propranolol;* un alt compus de amoniu cuaternar cu metil Lidocaină sau *Metil-Lidocaina* şi un alt compus cu o structură analoagă bretiliului *UM-360* sau *0-iodobenzil trimetilamoniu.*

8.8. DIMETIL-PROPRANOLOLUL (UM-272; SC-27761)

Acţiunea antiaritmică nu este legată de efectul beta-blocant al Propranololului. Modificarea structurii, prin înglobarea compusului dimetilamoniu cuaternar face ca efectele beta-blocante să fie suprimate, iar calităţile antiaritmice să crească. UM-272 s-a dovedit util în suprimarea aritmiilor induse prin supradozaj de ouabaină sau prin obstrucţia arterelor coronare; de asemenea, creşte pragul electric la producerea fibrilaţiei ventriculare.

8.9. METIL-LIDOCAINA

Noul produs care conţine un amoniu cuaternar face ca efectele nedorite (excitare) asupra sistemului nervos central să fie diminuate pînă la suprimare. Efectele antiaritmice ale lidocainei sînt păstrate, iar durata de acţiune este prelungită. Legarea unui compus de amoniu cuaternar la structura lidocainei face ca toxicitatea asupra sistemului nervos să fie suprimată şi durata efectului antiaritmic să fie mult mai prelungită.

8.10. UM — 360 SAU 0-IODOBENZIL TRIMETILAMONIU

Noul compus, a cărui structură chimică este analoagă bretiliului, nu are efecte simpatolitice, deoarece eliberarea de norepinefrină din terminaţiile nervoase simpatice nu mai are loc. Are în schimb marcate proprietăţi antiarit-

Scanned with OKEN Scanner

mice, crescînd pragul de fibrilare şi reducînd frecvenţa acceselor de fibrilaţie ventriculară postocluzie coronariană.

Aceşti noi antiaritmici, pe bază de compuşi de amoniu cuaternar, nu se găsesc încă în comerţ şi încă n-au depăşit stadiul experimental, dar lasă să se întrevadă o nouă etapă în terapia antiaritmică.

8.11. H. 3292 SAU DISOPYRAMIDA (NORPACE, RYTHMODAN)

Disopyramida suprimă fibrilaţia atrială indusă prin stimulare electrică sau prin aplicare de aconitină. Studiile privind proprietăţile electrofiziologice ale drogului au arătat că acesta are efecte de membrană similare chinidinei, crescînd durata potenţialului de acţiune, crescînd perioada refractară, în special perioada refractară efectivă şi scăzînd viteza conducerii. În doze mari exercită o acţiune depresivă asupra contractilităţii miocardului. După administrarea sa i.v. s-a remarcat o uşoară scădere a debitului cardiac.

Drogul este bine reabsorbit din tractul gastrointestinal şi este în general bine tolerat. Timpul de înjumătăţire este de cca 6 h.

Drogul avînd şi o acţiune anticolinergică poate produce, pe lîngă uscăciunea gurii, retenţie de urină şi să precipite un atac glaucomatos. Acest aspect considerat ca negativ este însă util în cazul tratamentului sindromului tahicardie-bradicardie, evitîndu-se deprimarea nodului sinusal, care poate apărea în terapia cu chinidină sau procainamidă.

Drogul este util în variate tulburări de ritm:

— Tahicardii atriale
— Fibrilaţie atrială
— Tahicardie paroxistică nodală
— Tahicardie ventriculară
— Extrasistolie

Disopyramida se prezintă sub formă de dragele de 100 mg. Doza zilnică este de 200-600 mg, cu o doză medie de 300 mg. Unii autori au folosit doze mai mari, atingînd şi 1 000 mg/zi. Regularizarea ritmului survine după 4-6 zile de tratament. Durata tratamentului de atac a variat între 2 şi 40 zile. Doza de întreţinere este între 100 şi 300 mg/zi.

Drogul este bine tolerat. În puţine cazuri s-au semnalat gastralgii şi erupţii cutanate cu caracter urticarian.

8.12. AJMALINA

Este un alcaloid, care a fost extras de S. şi SH. Siddiqui în 1931 din *Rauwolfia Serpentina*. În 1950 Schmitt şi Schmitt au comunicat date aproape complete privind acţiunile farmacologice şi farmacodinamice ale acestui alcaloid, ale cărui proprietăţi antiaritmice au fost semnalate încă din 1935-1936 de către Hartog şi Van Dongen.

Şcoala germană, în frunte cu Kleinsorge, contribuie la utilizarea clinică a ajmalinei, recomandînd-o ca pe un drog eficient în tratamentul extrasistolelor, dar mai ales al tahicardiilor paroxistice.

În Franţa se utilizează în special fosfatul de ajmalină, fiole de 10 ml, ce conţin 50 mg, cunoscut sub numele de Cardiorythmine. În SUA se utilizează

Scanned with OKEN Scanner

un ester monocloracetat de ajmalină (MCAA), comercializat sub numele de Norpace. Din punct de vedere farmacologic ajmalina are proprietăţi asemănătoare cu Chinidina şi Procainamida, avînd efecte similare asupra membranei.

Astfel ajmalina deprimă excitabilitatea miocardică, suprimînd focarele ectopice atriale şi ventriculare. De asemenea previne fibrilaţia atrială sau ventriculară indusă de aconitină, strofantidină sau curent electric.

Drogul creşte perioada refractară, la nivel atrial şi ventricular, ca şi perioada refractară absolută joncţională. Ajmalina diminuează viteza conducerii intraatriale, dar şi conducerea totală a-v.

Drogul, după unii autori, ar fi un depresor miocardic, reducînd debitul sistolic.

Ajmalina este indicată, în primul rînd, în tratamentul tahicardiilor ventriculare de diverse cauze, cu efect pozitiv în aproape 90% din cazuri.

S-a utilizat şi în tahicardiile supraventriculare, dar efectele sînt mai puţin spectaculoase, aritmia răspunzînd în numai cca 60% din cazuri.

Cu rezultate asemănătoare s-a utilizat şi în sindromul de preexcitaţie.

Ajmalina s-a dovedit ineficace în fibrilaţia atrială, chiar recent instalată, în flutterul atrial, în tahicardiile din cursul blocului a-v, în extrasistolia ventriculară.

Drogul se administrează i.v. 50 mg pro doză, fie sub formă de „bolus", în cca 1 minut, fie lent-cca 5 minute. Unii autori preferă administrarea fracţionată de cîte 100 mg (2 ml) tot la 1 minut. În caz de eşec, după 4 h se repetă doza.

Administrarea fracţionată are avantajul că permite suprimarea unei tulburări de ritm cu o doză minimă, iar în caz de apariţie a unor efecte nedorite întreruperea bruscă a injecţiei.

Se recomandă ca administrarea drogului să se facă sub monitor, urmărindu-se ECG şi TA.

Perfuzia de ajmalină se recomandă în scop profilactic, pentru a evita recăderile din cursul tahicardiilor ventriculare. În prima oră se administrează 100 mg, iar în următoarele 4-6 h încă 200 mg.

În ceea ce priveşte toleranţa la ajmalină, aceasta este bună. Unii pacienţi au semnalat o senzaţie de căldură la nivelul feţii sau de arsură peribucală. Rar s-a semnalat greaţă, scădere tensională (aceasta poate fi uneori marcată). Blocul de ramură nu contraindică utilizarea ajmalinei. S-a mai semnalat lărgirea complexului QRS, care, cînd depăşeşte 50% din valoarea normală, impune sistarea perfuziei.

Ca accidente s-au semnalat: *stop cardiac* (în cazuri cu miocard profund alterat, sau de supradozaj); convulsii generalizate (mai ales la reconversia în ritm sinusal); colaps (prin depăşirea dozei) şi chiar fibrilaţie ventriculară (miocard profund compromis).

În concluzie, tahicardia ventriculară reprezintă indicaţia majoră pentru terapia cu ajmalină.

8.13. SOLDACTONA SAU CANRENOATUL DE POTASIU

Ych şi Lazzara în 1972 au semnalat că Soldactona sau canrenoatul de potasiu, un antagonist al aldosteronului, are proprietăţi antiaritmice — în special în aritmiile induse de supradozajul digitalic. Efectele sale electrofizio-

Scanned with OKEN Scanner

logice constau în restabilirea potențialului de membrană, a potențialului de acțiune și a stării de excitabilitate membranară.

Mai sînt necesare cercetări de control, deoarece Baskin și colab. în 1973 contestă efectul antidisritmic al drogului în cazurile de supradozaj digitalic.

8.14. AMIODARONA (CORDARONE)

Este un derivat benzofuramic care și-a dovedit eficiența în angina de piept. Efectele antiaritmice sînt menționate în 1969 de Salvay și Schepdael și ulterior și de Vastesaeger, în special în prevenirea acceselor de fibrilație atrială.

Drogul are acțiune anticatecholaminică și în același timp crește durata de repolarizare.

A fost utilizat în tahicardiile supraventriculare și ventriculare, în fibrilația și flutterul atrial.

În tahicardiile supraventriculare și ventriculare se obține restabilirea ritmului sinusal.

În fibrilația atrială, se poate obține fie restabilirea ritmului sinusal, fie reducerea frecvenței ventriculare la o rată convenabilă.

În flutterul atrial, în special în formele rebele la terapia clasică, se pare că asocierea digoxină — amiodaronă dă rezultate foarte bune.

Doza zilnică este cuprinsă între 200—600 mg/24 h. Se vor urmări cu atenție eventuale reacții adverse, în special efectele asupra glandei tiroide.

8.15. VERAPAMIL (IPOVERATRIL, ISOPTIN, CORDILOX)

Este un derivat de papaverină, despre care inițial s-a crezut că are efecte beta-blocante și care a fost introdus de Sander și colab. în tratamentul cardiopatiei ischemice. În 1971, Schamroth și colab. remarcă proprietățile sale antidisritmice, în special în tahicardiile supraventriculare și fibrilația atrială. Ansaini și colab. în 1972 apreciază că disfuncția nodului sinusal poate fi o contraindicație relativă în utilizarea Verapamilului, deoarece „timpul de refacere" a sinusului apare alungit.

În ceea ce privește modul său de acțiune, aceasta apare oarecum diferit față de antiaritmicele cunoscute. Inițial s-a presupus că drogul ar avea efecte beta-blocante, fapt care ar explica și proprietățile antiaritmice. Verapamilul, ca și beta-blocantele, suprimă disritmiile induse de catecholamine, dar spre deosebire de acestea, nu previne tahicardia sinuală indusă de atropină sau de stimularea reflexă adrenergică.

Ulterior s-a presupus că ar avea efecte „quinidine-like". Verapamilul este un analgezic local și deprimă conducerea prin fibrele Purkinje și la nivelul nodului atrio-ventricular. Spre deosebire de drogurile cu acțiune „quinidine-like" nu deprimă miocardul.

În urma cercetărilor lui Fleckenstein și colab. (1967) rezultă că Verapamilul exercită un antagonism nespecific față de ionii de Ca la nivel miofibrilar, avînd ca efect o limitare a desfacerii ATP în AMP ciclic care scade iritabilitatea miocardică.

Scanned with OKEN Scanner

S-a remarcat că drogul produce o prelungire a intervalului PR și deci o întîrziere în propagarea impulsului prin nodul a-v, dar nu și prin sistemul His-Purkinje. În doze mici Verapamilul are efecte anticholinergice, pe cînd în doze mari deprimă nodul sinusal.

Administrat i.v. produce hipotensiune arterială, mai marcată la hipertensivi, decît la normali. În doze terapeutice, Verapamilul nu are efecte deprimante asupra miocardului. Totuși prescrierea sa trebuie făcută cu atenție la cei la limita compensării sau la cei supuși anterior unui tratament cu beta-blocante (deoarece drogul, ca și beta-blocantele, antagonizează cu ionii de Ca^{++} și poate prin sumarea efectelor să deprime miocardul).

Nu este indicat la bolnavii cu tulburări de conducere atrio-ventriculară.

Ca reacții adverse s-au semnalat: bradicardie și hipotensiune arterială, ce răspund bine la administrarea de atropină i.v. și excepțional asistolă, care răspunde la manevrele de resuscitare și la isoprenalină.

Principalele indicații ale Verapamilului sînt:

— Tahicardiile supraventriculare, fie că este vorba de o tahicardie paroxistică sau de un sindrom de preexcitație. Restabilirea ritmului sinusal se realizează în peste 83% din cazuri, rezultate superioare față de cele obținute cu beta-blocante (cca 60%).

— F.A. și flutterul atrial, în care Verapamilul scade rata ventriculară, prin mărirea blocajului a-v.

— Extrasistolia atrială și ventriculară, în care se va administra i.v., doza variind între 1 mg și maximum 10 mg, doza medie fiind de 5 mg. În timpul injectării Verpamilului bolnavul va fi monitorizat și se va urmări TA și conducerea a-v. Scăderea tensiunii cu peste 20 mm Hg, ca și o bradicardie importantă impun sistarea injecției și administrarea de atropină i.v. (1—2 mg).

Datele privind tratamentul profilactic per os sînt puține și neconcludente.

Verapamilul mai este utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale și al anginei de piept.

8.16. NOI DROGURI ANTIARITMICE

Unele din acestea sînt încă în stadiul de testare clinică, altele au și pătruns în practica medicală.

Astfel ne vom referi la Tocsinidă, Mexiletină și Aprindină.

Tocsinida. Tocsinida sau W 36095 are o structură chimică și proprietăți electrofiziologice asemănătoare lidocainei. Timpul de înjumătățire este de 12—15 h și este activă la o concentrație plasmatică de 1—5 μg/ml.

Drogul este activ în aritmiile ventriculare ca și în aritmiile ce însoțesc cardiopatia ischemică.

La doze mai mari, s-au semnalat unele reacții adverse de importanță minoră, cum ar fi: vertij, tremurături.

Este considerat un antiaritmic de viitor.

Mexiletina. Mexiletina sau Kö 1173 este o amină primară asemenea lidocainei, posedînd efecte antiaritmice și anestezice locale. Drogul crește pragul de fibrilație ventriculară și este eficace în combaterea aritmiilor ventriculare.

Scanned with OKEN Scanner

Timpul de înjumătățire este de 11—12 h și efectele antiaritmice se fac simțite la o concentrație sanguină de 0,5—2 μg/ml. Această concentrație sanguină se realizează cu doze zilnice între 600 și 1 000 mg.

Au fost semnalate și unele reacții adverse ca: greață, hipotensiune arterială, tremurături și chiar convulsii.

În unele studii comparate, acest drog s-a arătat superior procainamidei.

Mexiletina (Mexitil) se află sub formă de capsule de 50 mg. și 200 mg. și sub formă injectabilă, 1 fiolă conținînd 250 mg. Noi am utilizat acest preparat în terapia tahicardiilor ventriculare din cursul I.M. acut, ca și a extrasistolelor ventriculare ce surveneau în cursul evoluției cardiopatiei ischemice sau în cazurile de supradozaj digitalic, cu rezultate foarte bune.

Preparatul ni s-a părut superior Xilinei în tahicardiile ventriculare ce complică I.M. acut și eficient în extrasistolele ventriculare amenințătoare din cursul terapiei digitalice, unde, dat fiind folosirea sa per os, este deosebit de util în terapia ambulatorie.

Aprindina. Aprindina este cunoscută ca un anestezic local. Fasolo și colab., Forster și colab. au studiat efectele sale antiaritmice.

Drogul scurtează durata potențialului de acțiune și are efect în aritmiile ventriculare, ca și în aritmiile induse de digitală.

Timpul de înjumătățire variază între 1,6 și 30,2 h, iar efectele antiaritmice necesită o concentrație sanguină de 1—2 μg/ml.

Efectele secundare s-au făcut simțite la o concentrație sanguină de 2 μg/ml, și constau din: vertij, tremurături, lărgirea complexului QRS.

Scanned with OKEN Scanner

9. DIURETICELE

Prof. dr. L. GHERASIM

Diureticele sînt substanţe care cresc eliminarea de urină. Unele măresc predominant cantitatea de apă, respectiv volumul urinei, provocînd o *diureză apoasă*. Altele determină eliminarea unei urini bogate în sare; acestea sînt *diureticele saluretice*, larg folosite pentru eliminarea excesului de sare şi apă, reţinute în stările edematoase.

9.1. BAZELE FIZIOLOGICE ŞI FARMACODINAMICE ALE ACŢIUNII DIURETICE

Acţiunea diuretică se datoreşte, în principal, modificării funcţiei renale Deoarece rinichiul reglează volumul, osmolaritatea şi compoziţia ionică a lichidului extracelular, modificarea funcţiei sale implică modificarea parametrilor de volum şi compoziţie a lichidelor organismului. Aceasta poate avea consecinţe favorabile terapeutice, atunci cînd deplasarea se face de la o stare de dezechilibru către echilibrul homeostatic — cum este cazul cînd diureticele se folosesc pentru tratamentul edemelor. Uneori însă forţarea diurezei, cu eliminarea unei urini de compoziţie diferită de aceea a lichidului extracelular, poate determina dezechilibrarea balanţei hidroelectrolitice şi/sau acidobazice, cu autolimitarea acţiunii diuretice şi alte consecinţe nedorite clinic.

Pentru ca să-şi poată exercita funcţia de reglare a compoziţiei lichidelor organismului, rinichiul primeşte o cantitate mare de sînge — între 20 şi 25 % din debitul cardiac în repaus. Valoarea filtrării glomerulare la adulţi este de circa 125 ml/minut pentru bărbaţi şi 110 ml/minut pentru femei. În 24 de ore trec din sînge în urina primară 180 l apă şi 20 000 mEqNa^+. Marea majoritate a lichidului şi sării filtrate se reabsoarbe tubular, astfel încît urina eliminată într-o zi cuprinde în medie 1 500 ml apă şi 20—400 mEq Na^+.

Scanned with OKEN Scanner

9.1.1. REABSORBȚIA SODIULUI

Cea mai mare parte a diureticelor își datoresc efectul limitării reabsorbției tubulare a clorurii de sodiu. Ele interferă direct sau indirect cu mecanismele de transport activ al ionilor de sodiu din urina conținută în lumenul nefronilor, prin celulele tubulare, către spațiul peritubular. Avînd în vedere

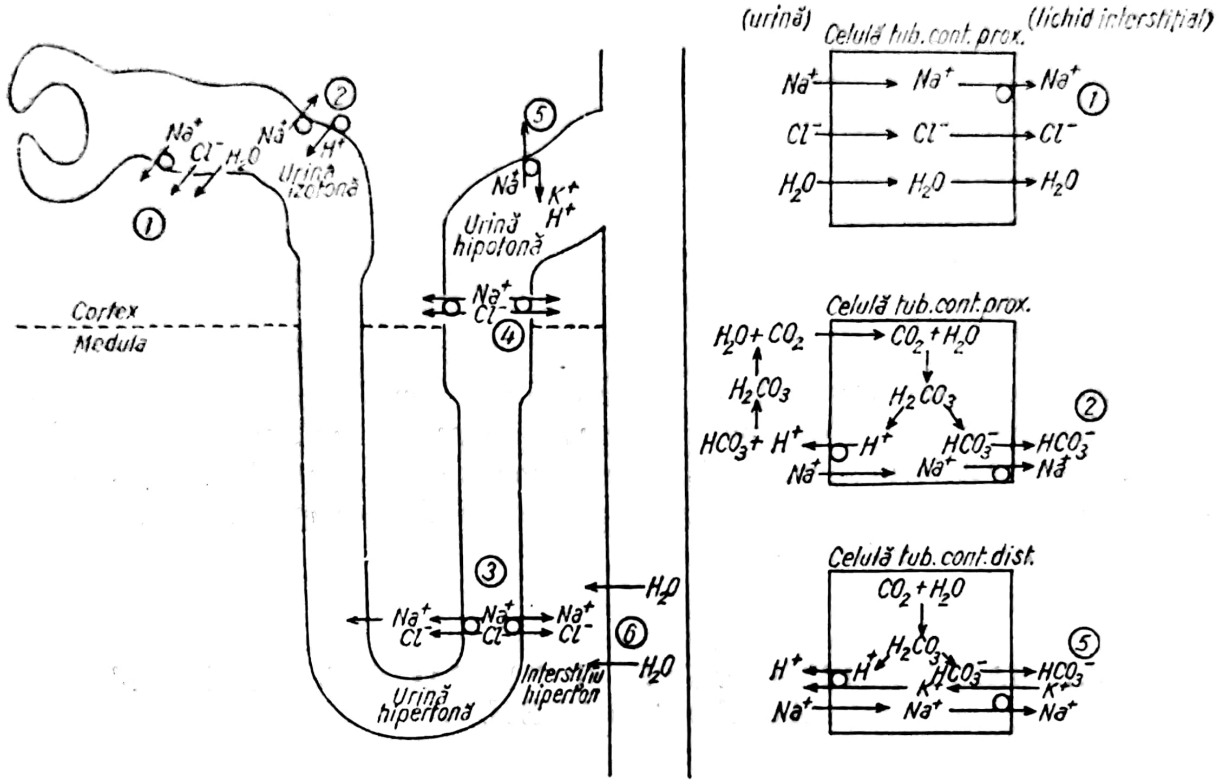


Fig. 9.1. — Reabsorbția tubulară a ionilor de sodiu; locul și mecanismul de acțiune al principalelor diuretice.

1. Reabsorbția izoosmotică în tubul contort proximal; inhibată parțial de Furosemid, acid etacrinic, mercuriale (?)
2. Reabsorția Na+ cuplată cu secreția de H+ (format sub acțiunea carboanhidrazei în tubul contort proximal) inhibat de *acetazolamidă* și alți *inhibitori de carboanhidraze*.
3. Reabsorbția NaCl fără apă din segmentul medular al ramurii ascendente a ansei Henle, inhibată de *furosemid, acid etacrinic, mercuriale*.
4. Reabsorbția NaCl fără apă din segmentul cortical al ramurei ascendente a ansei Henle — segment de diluție; inhibată de *tiazide, furosemid, acid etacrinic*, mercuriale.
5. Reabsorbția Na prin schimb cu K+ și H+ în tubul contort distal; stimulată de *aldosteron*; inhibată de diuretice *antagoniste ale aldosteronului*.
6. Reabsorbția apei libere din tubul colector, stimulată de *vasopresină*.

valoarea mare a procesului de reabsorbție, modificări mici ale acestuia vor afecta considerabil volumul și compoziția urinii.

La nivelul *tubului contort proximal* se reabsorb 60—80%, adică majoritatea ionilor de sodiu filtrați glomerular. Aici ionii de sodiu trec prin difuziune în interiorul celulelor tubulare, de unde sînt pompați activ în lichidul interstițial. Odată cu cationii de sodiu se reabsorb pasiv anioni de clor, în cantitate echivalentă electrochimic. De asemenea, împreună cu sarea trece din urină în interstițiu cantitatea echivalentă osmotic de molecule de apă. Această reabsorbție izoosmotică face ca urina care ajunge în porțiunea incipientă a ansei Henle să fie izoosmotică cu plasma (fig. 9.1).

Scanned with OKEN Scanner

Alți circa 20% din ionii de sodiu se reabsorb în *porțiunea ascendentă a ansei Henle*. La acest nivel se reabsoarbe mai multă sare decît apă — clorura de sodiu este transportată activ către spațiul peritubular, membrana fiind puțin permeabilă pentru apă. Sarea care este reabsorbită din *segmentul medular* al porțiunii ascendente a ansei Henle se concentrează în interstițiul medular, creînd un gradient osmolar corticopapilar. De asemenea, pătrunde în interiorul porțiunii descendente a ansei Henle. În consecință, urina izotonă de la începutul ansei Henle se concentrează progresiv către vîrful acesteia, apoi se diluează progresiv. În *segmentul cortical*, terminal, al porțiunii ascendente a ansei Henle, sarea, continuînd să treacă în interstițiu cu un minus de apă, urina devine hipotonă. Acest *segment de diluție* asigură diluarea urinii.

Gradientul osmolar corticopapilar, creat de reabsorbția clorurii de sodiu fără apă în segmentul medular al porțiunii ascendente a ansei Henle, condiționează procesul de *concentrare al urinii*, care este controlat de hormonul antidiuretic — *vasopresina*. În condiții de deshidratare, vasopresina, secretată de retrohipofiză, permeabilizează membrana tubilor colectori la apă. Cînd aceștia traversează medulara rinichiului, apa trece din urină înspre interstițiul încărcat cu sare și urina se concentrează.

O altă modalitate de *reabsorbție a ionilor de sodiu* constă în trecerea lor din urină în spațiul peritubular *prin schimb cu ionii de hidrogen și ionii de potasiu*. Acest fenomen are loc în *tubul contort distal* și este responsabil de reabsorbția altor cîteva procente din filtratul glomerular. Ionii de sodiu din celulele tubului contort distal sînt transportați activ în interstițiu, fiind înlocuiți prin ionii de sodiu care difuzează din urină în celulă. În același timp, un alt mecanism transportor împinge din celule în urină ioni de hidrogen și ioni de potasiu, în cantitate echivalentă cu cea a ionilor de sodiu trecuți din urină în celule (respectiv peritubular). Acest schimb între Na^+ din urină și H^+, K^+ din celule este controlat stimulator de *aldosteron*, mineralcorticoidul fiziologic. Schimbul este dependent de încărcătura în Na^+ a urinii care ajunge în tubul distal, cu cît cantitatea de sare din urină este mai mare, cu atît acest schimb este mai activ. Secreția de H^+ și K^+ este competitivă, diminuarea disponibilității unuia dintre acești cationi crescînd schimbul între celălalt și Na^+.

O cantitate mică de ioni de sodiu se reabsoarbe în *tubul contort proximal* prin *schimb cu ionii de hidrogen*. Acest proces este important pentru reacția urinii și pentru echilibrul acidobazic. Disponibilitatea de H^+ pentru schimbul cu Na^+ este asigurată de *carboanhidrază*, enzimă din celulele tubului proximal care catalizează formarea de acid carbonic din bioxidul de carbon și apă. Acidul carbonic astfel format se disociază în ioni bicarbonici și ioni de hidrogen. Ionii bicarbonici trec în interstițiu. Ionii de hidrogen, care sînt secretați în urină prin schimb cu ionii de sodiu, se combină cu ionii bicarbonici din filtratul glomerular și formează acid carbonic. Acesta se desface în apă și bioxid de carbon, care se reabsoarbe. De asemenea, ionii de hidrogen transformă amoniacul din urină în amoniu, care nu se poate reabsorbi (din cauza sarcinii electrice nu este liposolubil și nu trece prin membrana celulelor tubulare), eliminîndu-se. Ionii de hidrogen, amoniu și bicarbonatul permit variații ale pH-ului urinar, între 4,5 și 8, reprezentînd o formă importantă de reglare a echilibrului acidobazic.

Scanned with OKEN Scanner

9.1.2. INFLUENȚAREA REABSORBȚIEI SODIULUI PRIN DIURETICE

Diureticele folosite terapeutic pot inhiba oricare dintre modalitățile de reabsorbție a sodiului.

Diureticele foarte active, așa numite cu *plafon înalt* („high ceiling" în nomenclatura engleză), adică cu efect maximal ridicat, sau diureticele de ansă inhibă mecanisme transportoare multiple ale Na^+, acționînd pe o bună parte din lungimea nefronului. Astfel *furosemidul*, *acidul etacrinic*, ca și vechile *diuretice organo-mercuriale*, diminuează reabsorbția sodiului în segmentul medular și cortical al porțiunii ascendente a ansei Henle, respectiv împiedică atît concentrarea cît și diluarea urinii. Considerînd creșterea marcată a natriurezei — mergînd pînă la 30% din ionii de sodiu filtrați glomerular — este probabilă și o acțiune de inhibare a reabsorbției izoosmotice din tubul contort proximal.

Diureticele moderat active influențează mai limitat reabsorbția sodiului. Astfel *hidroclorotiazida* și alte *tiazide* acționează la nivelul segmentului cortical al porțiunii ascendente a ansei Henle, inhibînd procesul de diluție a urinei. Aceasta explică și faptul că urina eliminată după administrarea diureticelor tiazidice este concentrată.

Furosemidul, acidul etacrinic, cît și tiazidele cresc *kaliureza*. Secreția mare de ioni de potasiu este consecința disponibilului crescut de ioni de sodiu în urina care ajunge în tubul contort distal, ca urmare a inhibării reabsorbției în porțiunile nefronului dinaintea acestuia. Plusul de Na^+ determină o reabsorbție mare prin schimb cu K^+ (și cu H^+), respectiv o mărire a pierderii de potasiu prin urină sub influența acestor diuretice denumite *kaliuretice*.

Eliminarea ionilor de clor prin urină este de asemenea crescută, uneori mai mult decît eliminarea celor de sodiu. Pierderea anionilor clor corespunde sumei principalilor cationi eliminați (sodiu și potasiu).

O grupă aparte de diuretice acționează ca *antagoniști ai aldosteronului*, fie prin competiție cu acesta, fie prin acțiune contrară. Astfel *spironolactona*, *triamterenul* și *amiloridul* împiedică reabsorbția ionilor de sodiu prin schimb cu ionii de potasiu și ionii de hidrogen, determinînd o eliminare crescută de clorură de sodiu prin urină și reținere de potasiu în organism. Diureticele de acest tip sînt eficace mai ales în condiții de hiperaldosteronism. Spre deosebire de furosemid sau tiazide, ele pot produce hiperkaliemie, de unde denumirea de *diuretice hiperkaliemiante* sau diuretice care economisesc potasiu.

Reabsorbția proximală a ionilor de sodiu prin schimb cu ionii de hidrogen este interferată de *acetazolamidă* și alți *inhibitori ai carboanhidrazei*. Micșorarea activității acestei enzime scade disponibilul de ioni de hidrogen, diminuînd secreția lor în urină, respectiv reabsorbția ionilor de sodiu. Rezultă o acțiune diuretică slabă. Urina devine alcalină și poate apare o acidoză metabolică sistemică, cunoscut fiind rolul important pe care-l joacă rinichiul, prin mijlocirea secreției H^+ și a fenomenelor dependente, în reglarea balanței acidobazice.

Diureticele osmotice, de felul *manitolului*, filtrează glomerular dar nu se reabsorb tubular, reținînd apa prin forță osmotică și provocînd o diureză

Scanned with OKEN Scanner

predominant apoasă. Diluarea clorurii de sodiu din urina tubulară face ca absorbţia proximală izoosmotică să diminueze, ceea ce duce la o oarecare creştere a natriurezei.

9.1.3. INFLUENŢAREA ECHILIBRULUI APEI PRIN DIURETICE

Diureticele pot influenţa considerabil echilibrul apei din organism. Deoarece urina se formează din plasma care filtrează glomerular, creşterea diurezei tinde să scadă trecător volumul plasmatic, cu hemoconcentraţie, creşterea valorii hematocritului, mărirea concentraţiei proteinelor plasmatice, respectiv a presiunii coloid osmotice şi scăderea presiunii hidrostatice intravasculare. Acestea favorizează trecerea lichidelor dinspre interstiţiu înspre plasmă, cu refacerea volemiei, ceea ce permite, în continuare, creşterea diurezei. Aşa se explică *mobilizarea edemelor* sub influenţa diureticelor.

Mişcarea lichidiană provocată de medicaţia diuretică nu este însă de tip fiziologic. Cantitatea de urină eliminată depăşeşte valoarea transferului lichidului interstiţial. Folosirea abuzivă a diureticelor poate crea un dezechilibru manifest între aportul de lichid din ţesuturi şi lichidul eliminat urinar, ducînd la contracţia excesivă a volumului plasmatic, cu scăderea presiunii arteriale şi a presiunii venoase, tahicardie; filtrarea glomerulară scade, azotemia şi creatinemia tind să crească. În aceste condiţii diureticele devin ineficace şi pot provoca dezechilibre nedorite.

9.2. STUDIUL CLINICO-FARMACOLOGIC AL DIURETICELOR

Diureticele, variate ca structură chimică, acţiune şi mecanism de acţiune, unele foarte active, la îndemînă astăzi, au făcut necesară stabilirea unei metodologii riguroase de cercetare preclinică şi clinică.

Orice diuretic este studiat la început în cadrul unei baterii de teste experimentale, care furnizează date obţinute la animalele de laborator asupra proprietăţilor farmacodinamice şi toxicologice. Prezintă interes deosebit metodele care ajută la stabilirea locului şi mecanismului de acţiune. În afara tehnicilor de clearance, care sînt aplicabile şi în condiţii clinice, se folosesc micropunctura, care permite colectarea de eşantioane de urină din nefroni prin micropipete inserate în lumen, şi tehnicile stop-flow, prin care se obţin de asemenea eşantioane de urină provenită din diferite porţiuni ale nefronului. Deoarece nu există modele experimentale reuşite ale stării edematoase a omului, marea majoritate a cercetărilor se fac la animale sănătoase.

Studiul la animal oferă date importante pentru trecerea la studiul la om. Cercetarea clinico-farmacologică este indispensabilă, considerînd limitările cercetării de laborator şi particularităţile speciei umane, deosebită de toate celelalte specii animale.

9.2.1. STUDIUL LA OAMENI SĂNĂTOŞI

Într-o primă etapă, diureticele se administrează la oameni sănătoşi, care au avantajul de a constitui o populaţie mult mai omogenă decît bolnavii şi permit observaţii repetate în condiţii standardizate. Eventual pot fi folosiţi bolnavi care au funcţie renală şi funcţie circulatorie nealterate.

Scanned with OKEN Scanner

O primă operație constă în stabilirea caracteristicilor balanței hidroelectrolitice la fiecare persoană în parte. Aportul alimentar și lichidian trebuie menținut constant un timp suficient pentru a permite echilibrarea între aport și eliminare înaintea administrării diureticelor. Este de preferat o alimentație normală, care furnizează 70—80 mEq Na^+ /zi. Aportul de lichide nu trebuie să depășească 1,5 pînă la 2 l/zi. Observațiile de control se fac timp de 7—10 zile, pentru a stabili modelul individual al eliminării electroliților și apei.

În aceste condiții se procedează pe rînd la:

— cantificarea acțiunii diuretice;
— stabilirea mecanismului și locului de acțiune;
— stabilirea riscului eventual de reacții adverse;
— determinarea unor parametri farmacocinetici.

Cantificarea acțiunii diuretice. Cantificarea acțiunii diuretice constă în stabilirea dozei eficace maxime, respectiv a valorii răspunsului maximal, care exprimă *intensitatea de acțiune*, și în stabilirea gamei de doze eficace, care exprimă *potența* substanței cercetate. Efectul natriuretic maximal al furosemidului, de exemplu, este de circa 42 mEq/minut la om, pe cînd cel al politiazidei (un diuretic tiazidic) este de 20 mEq/minut, intensitatea de acțiune a primului fiind mai mare decît a celui de al doilea. În privința potenței, un exemplu ilustrativ sînt tiazidele, ale căror doze eficace variază între 1 mg (pentru politiazidă) și 500 mg (pentru clorotiazide), deși intensitatea de acțiune este aceeași.

Un același diuretic poate avea intensitate de acțiune diferită referitor la eliminarea apei și la eliminarea sării; astfel, tiazidele cresc mult natriureza, dar mai puțin volumul urinei, deoarece acțiunea lor se datorește inhibării procesului de diluție.

Un aspect particular, de mare semnificație clinică, constă în modificarea prin diuretice a raportului Na/K în urină. Multe diuretice produc pierderi mari de potasiu, care pot duce la hipokaliemie; de aceea valori mari ale raportului Na/K sînt avantajoase. În schimb antagoniștii aldosteronului scad eliminarea de potasiu și în anumite condiții pot crește potasemia.

Stabilirea mecanismului de acțiune. Mecanismul de acțiune se investighează prin urmărirea modificării unor clearance-uri sub influența diureticelor.

Clearance-ul inulinei și *clearance-ul creatininei endogene* măsoară *filtrarea glomerulară*. Mărimea și viteza acestui proces nu sînt de obicei influențate în mod consistent de către diuretice.

Stabilirea relației dintre filtrarea glomerulară și eliminarea urinară a apei sau a diferiților ioni permite aprecierea proporției excretate din filtratul glomerular. Astfel valoarea procentuată a natriuriei, relativ la sodiul filtrat, se calculează după formula:

$$\frac{U_{Na} \cdot V}{f \cdot S_{Na} \cdot VFG} \cdot 100$$

în care U_{Na} = concentrația sodiului în urină, S_{Na} = concentrația sodiului în ser, V = volumul urinei, VFG = viteza filtrării glomerulare, respectiv clearance-ul inulinei, iar f este factorul Gibbs-Donan, a cărui valoare este de circa 0,95 pentru cationii monovalenți și 1,05 pentru anionii monovalenți.

Scanned with OKEN Scanner

O primă operație constă în stabilirea caracteristicilor balanței hidroelectrolitice la fiecare persoană în parte. Aportul alimentar și lichidian trebuie menținut constant un timp suficient pentru a permite echilibrarea între aport și eliminare înaintea administrării diureticelor. Este de preferat o alimentație normală, care furnizează 70—80 mEq Na^+ /zi. Aportul de lichide nu trebuie să depășească 1,5 pînă la 2 l/zi. Observațiile de control se fac timp de 7—10 zile, pentru a stabili modelul individual al eliminării electroliților și apei.

În aceste condiții se procedează pe rînd la:

— cantificarea acțiunii diuretice;
— stabilirea mecanismului și locului de acțiune;
— stabilirea riscului eventual de reacții adverse;
— determinarea unor parametri farmacocinetici.

Cantificarea acțiunii diuretice. Cantificarea acțiunii diuretice constă în stabilirea dozei eficace maxime, respectiv a valorii răspunsului maximal, care exprimă *intensitatea de acțiune*, și în stabilirea gamei de doze eficace, care exprimă *potența* substanței cercetate. Efectul natriuretic maximal al furosemidului, de exemplu, este de circa 42 mEq/minut la om, pe cînd cel al politiazidei (un diuretic tiazidic) este de 20 mEq/minut, intensitatea de acțiune a primului fiind mai mare decît a celui de al doilea. În privința potenței, un exemplu ilustrativ sînt tiazidele, ale căror doze eficace variază între 1 mg (pentru politiazidă) și 500 mg (pentru clorotiazide), deși intensitatea de acțiune este aceeași.

Un același diuretic poate avea intensitate de acțiune diferită referitor la eliminarea apei și la eliminarea sării; astfel, tiazidele cresc mult natriureza, dar mai puțin volumul urinei, deoarece acțiunea lor se datorește inhibării procesului de diluție.

Un aspect particular, de mare semnificație clinică, constă în modificarea prin diuretice a raportului Na/K în urină. Multe diuretice produc pierderi mari de potasiu, care pot duce la hipokaliemie; de aceea valori mari ale raportului Na/K sînt avantajoase. În schimb antagoniștii aldosteronului scad eliminarea de potasiu și în anumite condiții pot crește potasemia.

Stabilirea mecanismului de acțiune. Mecanismul de acțiune se investighează prin urmărirea modificării unor clearance-uri sub influența diureticelor.

Clearance-ul inulinei și *clearance-ul creatininei endogene* măsoară *filtrarea glomerulară*. Mărimea și viteza acestui proces nu sînt de obicei influențate în mod consistent de către diuretice.

Stabilirea relației dintre filtrarea glomerulară și eliminarea urinară a apei sau a diferiților ioni permite aprecierea proporției excretate din filtratul glomerular. Astfel valoarea procentuată a natriuriei, relativ la sodiul filtrat, se calculează după formula:

$$\frac{U_{Na} \cdot V}{f \cdot S_{Na} \cdot VFG} \cdot 100$$

în care U_{Na} = concentrația sodiului în urină, S_{Na} = concentrația sodiului în ser, V = volumul urinei, VFG = viteza filtrării glomerulare, respectiv clearance-ul inulinei, iar f este factorul Gibbs-Donan, a cărui valoare este de circa 0,95 pentru cationii monovalenți și 1,05 pentru anionii monovalenți.

Scanned with OKEN Scanner

Proporţia pînă la 30% de eliminare a sodiului relativ la filtrat, în cazul furosemidului sau acidului etacrinic, sugerează că aceste diuretice cu acţiune intensă interferă şi reabsorbţia izoosmotică proximală (care este responsabilă de reabsorbţia majorităţii sodiului).

Clearance-ul osmolar, C_{osm} măsoară excreţia solviţilor.

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \cdot V}{S_{osm}}$$

în care U_{osm} = osmolaritatea urinei, S_{osm} = osmolaritatea serului şi V = volumul urinei.

Stările de hiperhidratare determină diluarea urinei. Capacitatea de diluare a rinichiului poate fi măsurată prin investigarea *clearance-ului apei libere* — C_{H_2O}. În condiţii de supraîncărcare lichidiană, volumul urinei sumează clearance-ul osmolar şi clearance-ul apei libere:

$$V = C_{osm} + C_{H_2O} = \frac{U_{osm} \cdot V}{S_{osm}} + C_{H_2O}$$

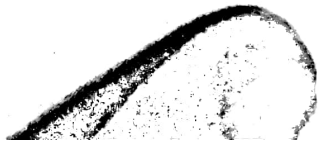
$$\text{respectiv } C_{H_2O} = V\left(1 - \frac{U_{osm}}{S_{osm}}\right)$$

Pentru stabilirea capacităţii de diluţie, respectiv a C_{H_2O}, se administrează oral 1,5 l apă şi se măsoară volumul urinei la fiecare oră. În acelaşi timp, în vederea substituirii pierderii de lichide, se bea o cantitate de apă egală cu volumul orar al urinei eliminate, cu un adaos de 0,5 ml/minut pentru pierderile insensibile. După ce diureza s-a stabilizat, se măsoară C_{H_2O}, apoi se administrează diureticul, determinînd C_{H_2O} la fiecare 1 1/2 ore. Durata totală a experimentului este în funcţie de cinetica efectului substanţei cercetate. Toate diureticele care *scad clearance-ul apoi libere — tiazidele, furosemidul, acidul etacrinic* — acţionează la nivelul segmentului de diluţie al ansei Henle, împiedicînd reabsorbţia NaCl fără apă, responsabilă de diluarea urinei.

Stările de hidropenie determină concentrarea urinei. Capacitatea de concentrare a rinichiului se măsoară prin stabilirea *transferului apei libere (reabsorbţia apei libere)* — T_{cH_2O}. Acest transfer are loc la nivelul tubilor colectori făcuţi permeabili la apă de către vasopresina secretată reactiv. Fenomenul este condiţionat de gradientul de concentraţie corticopapilar, creat prin trecerea clorurii de sodiu fără apă din segmentul medular al ramurii ascendente a ansei Henle în interstiţiu.

$$T_{cH_2O} = C_{osm} - V = V\left(\frac{U_{osm}}{S_{osm}} - 1\right)$$

Pentru stabilirea capacităţii de concentrare, respectiv a T_{cH_2O}, se suprimă timp de 18 ore aportul de alimente şi apă, iar la o oră înaintea începerii experimentului se injectează eventual vasopresină 100 mU. intramuscular. Urina se colectează la fiecare oră. După ce diureza s-a stabilizat se măsoară T_{cH_2O}, apoi se administrează diureticul, măsurînd în continuare, la fiecare 1 1/2 ore, T_{cH_2O}. *Scăderea transferului apei libere*, adică diminuarea capacităţii de concentrare a rinichiului, dovedeşte că diureticul acţionează împiedicînd



reabsorbţia NaCl la nivelul segmentului medular al porţiunii ascendente a ansei Henle — aşa cum o fac *furosemidul* şi *acidul etacrinic.*

Pentru dovedirea *mecanismului antialdosteronic* al acţiunii unor diuretice, de felul *spironolactonei*, se urmăreşte modificarea prin diuretice a *raportului Na/K*, în condiţiile scăderii acestui raport sub influenţa unui mineralcorticoid. În acest scop se administrează diureticul de cercetat zilnic, timp de 5 zile, măsurînd în fiecare eşantion de urină, colectat dimineaţa, natriuria şi kaliuria şi făcînd raportul Na/K eliminate. În seara celei de a cincea zi se administrează 1 mg de fludrocortizon (corticosteroid de sinteză cu acţiune intensă de tip aldosteron), investigînd dacă în urina din dimineaţa zilei următoare s-a modificat raportul Na/K. Diureticele antagoniste ale aldosteronului vor împiedica efectul fludrocortizonului de reţinere a sodiului în organism şi de favorizare a pierderii potasiului prin urină, respectiv vor scădea sau anula efectul fludrocortizonului de diminuare a raportului Na/K în urină.

Efectul unor diuretice este mult influenţat de *starea balanţei acido-bazice. Compuşii organomercuriali* sînt puţin activi în condiţii de alcaloză metabolică şi îşi cresc efectul dacă aceasta este corectată, după cum eficacitatea *acetazolamidei* şi altor *inhibitori de carboanhidrază* este diminuată sau anulată în prezenţa unei acidoze metabolice sistemice. Echilibrul acido-bazic poate fi modificat experimental la om, administrînd timp de 3—4 zile, fie bicarbonat de sodiu 8—10 g/zi (fracţionat), pentru provocarea alcalozei, fie clorură de amoniu 8—10 g/zi sau acetazolamidă 1—1,5 g/zi (fracţionat), pentru provocarea acidozei. Diureticul de investigat se administrează înainte şi după tratamentul alcalinizant sau acidifiant.

Interrelaţiile dintre diferite diuretice pot furniza unele indicaţii asupra mecanismului de acţiune. Se apreciază că dacă un diuretic este încă activ după ce s-a administrat un altul în doză maximă eficace, el acţionează printr-un alt mecanism, interferînd cu reabsorbţia în porţiuni diferite ale nefronului, sau inhibînd funcţia unor sisteme enzimatice, diferite, care intervin în cadrul aceluiaşi proces reabsorbtiv.

Reacţiile adverse. Riscurile toxice sau de altă natură trebuie avute în vedere încă din etapa de început, reprezentată de studiul pe oamenii sănătoşi. Pe lîngă observaţiile clinice, trebuie efectuate, la intervale regulate, examene hematologice, ale urinei şi ale glicemiei.

Parametrii farmacocinetici. Informaţii indirecte asupra absorbţiei intestinale se obţin din compararea eficacităţii în cazul administrării orale şi în cazul injectării intravenoase (cînd este posibil) şi din cinetica efectului. Sînt însă necesare şi determinări directe ale concentraţiei sanguine a substanţei de cercetat, care asigură date riguroase. Pentru studiul proceselor de biotransformare se fac dozări în urină ale diureticului şi metaboliţilor, după administrare pe diferite căi, folosind eventual medicamentul marcat radioactiv.

9.2.2. STUDIUL LA BOLNAVII EDEMATOŞI

După investigaţiile efectuate la oameni sănătoşi (sau la bolnavii cu funcţii renală şi circulatorie în limite fiziologice), diureticele sînt încercate la bolnavi edematoşi, în condiţiile presupuse pentru folosirea lor terapeutică. Această etapă de cercetare este dificilă, considerînd variabilitatea mare a populaţiei studiate — bolnavi diferiţi, patogenie variată a retenţiei lichidiene,

Scanned with OKEN Scanner

fluctuaţii zilnice ale severităţii bolii, tulburări supraadăugate incidental. Răspunsul la doze repetate nu este de obicei egal — diureza maximă se produce de regulă după prima doză, cînd retenţia hidrosalină este maximă, apoi scade progresiv. Starea funcţională a rinichiului poate interfera efectul diuretic. De asemenea gradul de activitate fizică a bolnavilor ca şi stress-ul emoţional pot influenţa răspunsul.

Intensitatea de acţiune, respectiv mărimea efectului dozei maxime active, este determinantă pentru eficacitatea terapeutică. Parametrii urmăriţi sînt natriureza, kaliureza, volumul urinei şi pierderea în greutate a bolnavului edematos. Uneori doza maximă eficace provoacă efecte nedorite; în acest caz este necesară stabilirea *plafonului terapeutic*, adică a dozei maxime eficace tolerată de bolnav.

Diureticul de cercetat trebuie *comparat* cu un diuretic uzual de acelaşi tip. Aprecierea comparativă se face obişnuit măsurînd numai pierderea acută în greutate. Se folosesc, de preferinţă, bolnavi edematoşi cu insuficienţă cardiacă sub tratament digitalic, care nu au primit diuretice în ultimele 3 săptămîni. Se recomandă o dietă conţinînd circa 5 g sare, adică 80 mEq/zi şi un aport lichidian (apă, lapte) care să nu depăşească 2 l/zi. Bolnavii se cîntăresc dimineaţa, înainte şi la 24 de ore după tratamentul diuretic. În decursul celor 24 ore se poate recolta şi urina, la intervale potrivite. Se administrează aceluiaşi pacient doza maximă eficace a diureticului de cercetat sau a celui standard, în secvenţă alternativă stabilită randomizat, cu o zi pauză între cele 2 tratamente. Această modalitate cross-over, în care bolnavul este propriul lui martor, permite o comparaţie validă.

Relaţia doză-efect, respectiv *potenţa*, se poate cerceta la bolnavii edematoşi, deşi aceştia sînt mai puţin avantajoşi în acestă privinţă decît persoanele cu funcţii renală şi cardiacă nealterate. Se măsoară obişnuit pierderea acută în greutate, înainte şi după administrarea diureticului timp de 2 zile. Se folosesc doze crescînde de medicament, cu pauze de 5 zile între fiecare doză.

Bolnavii edematoşi nu se pretează la *explorarea locului şi modului de acţiune a diureticelor*. Administrarea simultană a 2 diuretice, studiul interacţiunilor pot da însă unele informaţii interesante asupra mecanismului de acţiune.

Testarea acută a eficacităţii diureticelor este urmată de administrarea continuă de doze mari, la bolnavii edematoşi, sub supraveghere medicală strictă. În acest fel pot fi observate dezvoltarea eventuală a *toleranţei*, *tulburările echilibrului electrolitic* şi alte *reacţii adverse*, proprii moleculei studiate. Sînt necesare dozări ale glicemiei şi acidului uric seric, cunoscute fiind efectele nedorite ale unor diuretice asupra metabolismului glucidic şi al uraţilor.

9.3. PRINCIPALELE DIURETICE FOLOSITE TERAPEUTIC

9.3.1. FUROSEMIDUL ŞI ACIDUL ETACRINIC (DIURETICE CU ACŢIUNE INTENSĂ)

Furosemidul (Lasix). Derivat sulfonamidic al acidului furfurilantranilic, provoacă eliminarea unui volum mare de urină izotonă cu plasma sau uşor hipotonă, cu o cantitate crescută de sodiu, potasiu, clor (mai mult decît

sodiu), cu reacție acidă (cantitatea de H^+ și NH_4^+ este mare); eliminarea calciului este de asemenea crescută. Doza terapeutică obișnuită — 40 mg oral — administrată la tineri sănătoși, mărește diureza apoasă de la o medie de 232 ml la 1 212 ml în 4 ore; natriureza crește de la 27 mEq, la 148 mEq, iar kaliureza de la 14,5 mEq la 38,5 mEq/4 ore. Doza maximă eficace mărește eliminarea de sodiu pînă la 30% din filtratul glomerular. Efectul nu este influențat de acidoză sau alcaloză.

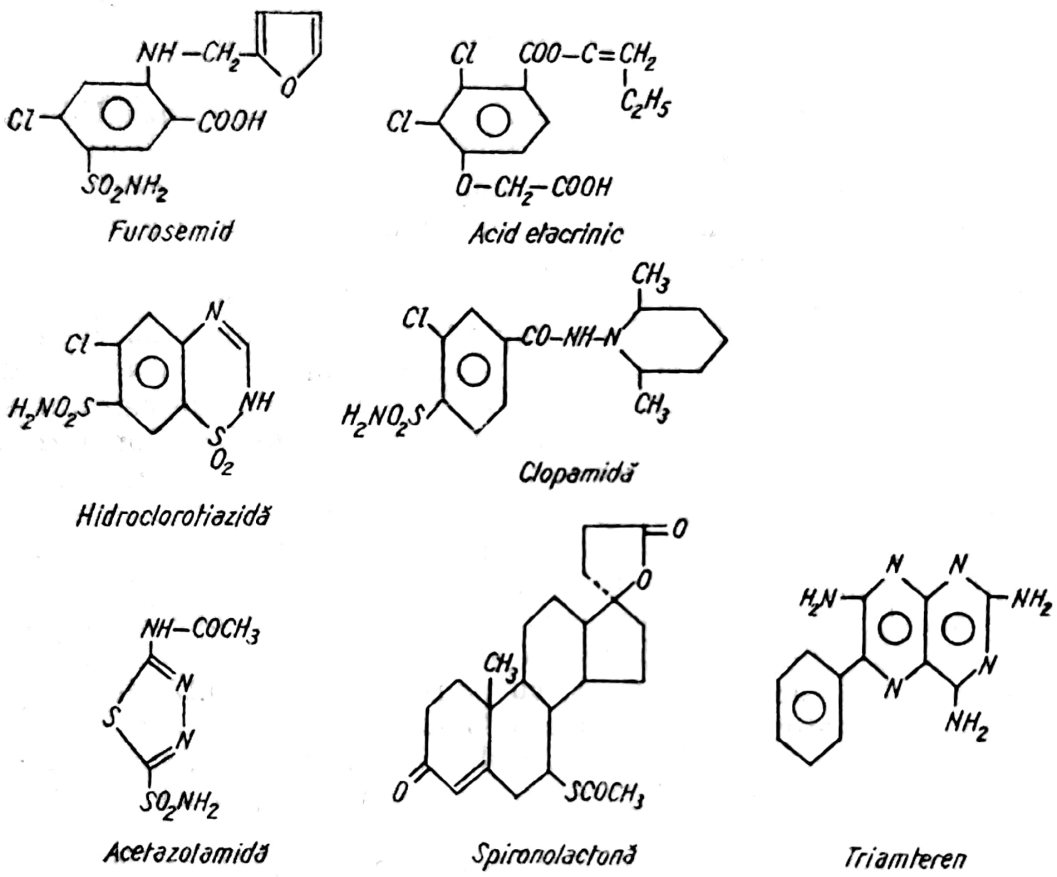


Fig. 9.2. — Structura chimică a unor medicamente diuretice.

La bolnavii cu edeme cardiace o singură doză terapeutică poate duce la pierderea de pînă la 8 l apă și 250—500 mEq sodiu. Furosemidul este de regulă eficace la bolnavii rezistenți la tiazide. Efectul diuretic se menține și în condițiile unei filtrări glomerulare reduse — sub 15 ml.

O caracteristică deosebit de avantajoasă terapeutic este gama largă de doze utilizabile: de la 40 mg la 1—2 g. Bolnavii care nu răspund la o doză mică pot fi reactivi la doza mai mare.

Efectul furosemidului, rapid și de scurtă durată, este ușor controlabil. În cazul administrării orale, diureza începe după 20—60 minute, este maximă la 2—3 ore și se menține crescută 4—6 ore. În cazul injectării intravenoase, efectul începe după 3—15 minute, este maxim la 15—30 de minute și se menține 2—5 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea diurezei se datoreşte în principal inhibării reabsorbţiei clorurii de sodiu fără apă în porţiunea ascendentă a ansei Henle. Este diminuat atît procesul de concentrare, cît şi cel de diluare. În condiţii de hidratare, furosemidul micşorează capacitatea de a excreta excesul de apă — clearance-ul apei libere, C_{H_2O}, scade. În condiţii de hidropenie diureticul micşorează capacitatea de a păstra apa — reabsorbţia apei libere, Tc_{H_2O}, scade de asemenea. În plus este probabilă interferarea reabsorbţiei izoosmotice a sării în tubul contort proximal, care explică plafonul înalt al efectului maxim. Pierderea de cantităţi însemnate de clor sugerează posibilitatea interferării unui mecanism transportor activ al acestui ion. Pierderea de potasiu şi acidifierea urinei se datoresc stimulării schimbului ionic $Na^+ - K^+$, H^+ în tubul distal, prin disponibilul mai mare de NaCl la acest nivel. Menţinerea efectului în condiţii de filtrare glomerulară redusă este legată de particularitatea diureticului de a nu influenţa sau chiar de a creşte fluxul sanguin renal.

Furosemidul se absoarbe bine şi repede din intestin. Sarea sodică, solubilă în apă, face posibilă şi administrarea parenterală. Concentraţia sanguină este maximă la circa 1 oră de la ingerarea diureticului. Timpul de înjumătăţire plasmatic (faza beta) este scurt, fiind cuprins între 12,8 şi 40,4 minute. Distribuirea se face predominant în compartimentul extracelular. Se elimină renal, prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară; după 48 de ore 73% pînă la 100% din medicament este excretat sub formă neschimbată. În insuficienţa renală epurarea nu este influenţată consistent, dovada intervenţiei unor mecanisme extrarenale cu caracter compensator.

Acţiunea intensă a furosemidului este legată de riscuri crescute. Se pot produce dezechilibre electrolitice — deficit de sodiu marcat, deficit de potasiu, mai rar hipocloremic şi alcaloză; administrarea abuzivă poate provoca hipovolemie cu hemoconcentraţie şi creşterea ureei sanguine. Inhibarea secreţiei de acid uric provoacă uneori hiperuricemie. Glicemia poate creşte, dar riscul este mult mai mic decît pentru tiazide. S-au semnalat, relativ rar, greaţă şi vărsături, diaree, parestezii, hipotensiune posturală, prurit şi erupţii cutanate. Dozele mari pot fi cauză de tulburări de auz — tinitus, surditate —, de obicei reversibile; acestea apar mai ales la bolnavii cu insuficienţă renală, cărora li se administrează doze mari de diuretic. Furosemidul este indicat în toate tipurile de edem: în insuficienţa cardiacă, în ciroza cu ascită, în edemul pulmonar, în edemul cerebral. Este de ales în edemele grave, în cazurile rezistente la tiazide, sau în situaţiile de urgenţă (cînd se injectează intravenos). Poate fi util în insuficienţa renală cronică şi în cazuri selecţionate de oligurie în stadiul precoce al insuficienţei renale acute. Administrat în intoxicaţiile medicamentoase, poate grăbi eliminarea toxicului. O altă indicaţie este hipertensiunea arterială, unde este de preferat tiazidelor în caz de insuficienţă renală sau dacă bolnavul este diabetic.

Diureticul trebuie folosit cu grijă, mai ales atunci cînd se administrează doze mari, sau în prezenţa unor factori de risc. Este necesar controlul electroliţilor, al ureei şi creatininei în ser, trebuie urmărite semnele de depleţie de volum. Stările de hipokaliemie, ciroza decompensată în stadiul precomatos, intoxicaţia digitalică reprezintă contraindicaţii. Utilizarea în insuficienţa cardiacă gravă, în caz de tulburări de micţiune, la gutoşi şi în primul trimestru de sarcină impune prudenţă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9.I

Proprietăţi farmacologice importante ale principalelor diuretice

Diureticul	Acţiunea natriuretică mx. (excreţie % din sodiul filtrat)	Efectul		Kaliureza	Clearance-uri		Mecanism de acţiune
		începe	durează		C_{H_2O}	T_{H_2O}	
Furosemid	15—30%	20—60 min. p.o	4—6 ore	↑	↓	↓	— Inhibă reabsorbţia Na^+ în porţiunea ascendentă a ansei Henlé şi în segmentul de diluţie (împiedică concentrarea urinii)
		i.v. 5 min	2—5 ore				
Acid etacrinic		p.o. 30 min.	6 ore				— Inhibă parţial reabsorbţia osmotică în tubul contort proximal (?)
		i.v. 5 min	2 ore				
Hidroclorotiazidă	5—10%	1 oră	12 ore	↑	↓	—	— Inhibă reabsorbţia sodiului în segmentul de diluţie
Spironolactonă	în funcţie de cantitatea de aldosteron, în general efect moderat, lent şi durabil			↓	—	—	— Acţiune antialdosteronică împiedică reabsorbţia Na^+ prin schimb cu H^+ şi K^+ în tubul contort distal
Triamteren	1—3%	1 oră	10 ore	↓	—	—	Acţiune pseudoantialdosteron — împiedică reabsorbţia Na^+ prin schimb cu H^+ în tubul contort distal
Amilorid	1—3%	2 ore	24 ore	↓	—	—	

Acidul etacrinic (Edecrin). Este un derivat ariloxiacetic, deosebit chimic dar foarte asemănător farmacodinamic cu furosemidul. Are efect diuretic intens, rapid şi de scurtă durată. Gama dozelor utilizabile terapeutic este mare. Este activ la bolnavii rezistenţi la tiazide şi la cei cu insuficienţă renală. Modul de acţiune este similar celui al furosemidului.

Acidul etacrinic se absoarbe din intestin repede şi aproape în întregime. Se leagă în proporţie mare (90%) de proteinele plasmatice. Se distribuie în compartimentul extracelular. Epurarea se face ceva mai lent decît pentru furosemid — timpul de înjumătăţire plasmatic este de 2—4 ore. Se elimină

prin urină (filtrează glomerular, este secretat tubular) şi prin bilă. Urina colectată, 48 de ore după administrarea unei doze unice, cuprinde 20% din medicament sub formă neschimbată.

Ca şi în cazul furosemidului, poate ceva mai mult decît pentru acesta, riscul dezechilibrelor electrolitice este mare. S-au semnalat uneori anorexie, disfagie, greaţă, vomă, diaree, cefalee, tulburări de vedere, modificarea glicemiei în ambele sensuri (puţin semnificativă), hiperuricemie, rareori trombocitopenie, ginecomastie, tinitus şi surditate (mai ales la dozele mari şi la bolnavii cu insuficienţă renală severă).

Acidul etacrinic are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca furosemidul. Este considerat un diuretic de rezervă, a cărui folosire impune prudenţă.

9.3.2. DIURETICELE MERCURIALE

O serie de compuşi organo-mercuriali — *mercurofilina (Novurit)*, *mersalilteofilina (Salyrgan)*, *mercaptomerina* — au acţiune diuretică intensă. Efectul se datoreşte inhibării resorbţiei sodiului în porţiunea ascendentă a ansei Henle şi probabil în tubul proximal, prin blocarea activităţii unor enzime tiolice.

Necesitatea administrării parenterale (majoritatea compuşilor mercuriali nu se absorb din intestin), autolimitarea în timp a acţiunii diuretice (prin alcaloză hipocloremică), nefrotoxicitatea şi riscul mare de aritmii, au limitat considerabil utilizarea terapeutică a acestei categorii de diuretice.

9.3.3. DIURETICELE TIAZIDICE ŞI ÎNRUDITE

Tiazidele, sau mai exact sulfonamidele benzotiadiazinice, sînt diuretice cu acţiune de intensitate moderată şi relativ durabilă. Pentru efectul maximal volumul urinei creşte de 2—4 ori, iar ionii de sodiu eliminaţi reprezintă 5—10% din cantitatea filtrată glomerular. Tiazidele provoacă eliminarea unei urini concentrate (predomină salureza), bogată în sodiu, clor, potasiu şi magneziu. Efectul diminuează mult dacă filtrarea glomerulară este redusă (sub 25 ml/minut). La dozele mari urina devine alcalină.

Acţiunea diuretică se datoreşte împiedicării reabsorbţiei sodiului în segmentul de diluţie — consecutiv diminuează clearance-ul apei libere, urina fiind concentrată. Dozele mari au oarecare efect de inhibare a carboanhidrazei, ceea ce explică alcalinizarea urinii. Schimbul $Na^+ - K^+$ creşte, corespunzător se elimină mai mult potasiu.

Tiazidele se absorb bine în intestin. Se distribuie uniform în spaţiul extracelular. Timpul de înjumătăţire plasmatic diferă în funcţie de preparat. Nu sînt practic metabolizate, eliminîndu-se urinar (prin filtrare şi secreţie), în cea mai mare parte sub formă neschimbată.

Dozele mari sau tratamentul prelungit pot altera echilibrul hidroelectrolitic, provocînd hiponatremie şi mai ales hipokaliemie. Alte tulburări metabolice posibile sînt hiperglicemia şi hiperuricemia.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9.II

Cîteva caracteristici importante terapeutic ale diureticelor cu acţiune intensă (furosemid, acid etacrinic) şi ale celor cu acţiune moderată (hidroclorotiazidă şi alte tiazide)

Diureticul	Intensitate de acţiune	Cinetica efectului	Gamă doze utilizate	Activitate cînd filtr. glom. este mic	Risc dezechilibru hidroelectrolitic
Furosemid şi acid etacrinic	mare	rapid şi scurt	largă	eficace	relativ mare
Diuretice tiazidice	moderată	lent şi durabil	îngustă	ineficace	moderat

Tiazidele sînt indicate în toate situaţiile în care este necesară eliminarea terapeutică a excesului de sare şi apă — edeme cardiace, cirotice sau renale. Ele reprezintă diureticul de primă alegere în cazurile uşoare sau moderate. De asemenea sînt larg folosite ca medicaţie de început, în formele uşoare de hipertensiune arterială esenţială şi sînt aproape întotdeauna cuprinse în schema de tratament (asociate cu alte antihipertensive) al formelor moderate şi grave ale bolii hipertensive. Alte indicaţii, particulare, sînt diabetul insipid, unde acţionează prin concentrarea urinii şi hipercalciuria idiopatică, unde acţionează prin diminuarea eliminării urinare a calciului.

Diureticele tiazidice sînt contraindicate în insuficienţa renală — unde pot avea efect agravant datorită diminuării filtrării glomerulare (prin creşterea presiunii intracapsulare şi prin contracţia volumului plasmatic). În cirozele decompensate utilizarea lor abuzivă poate declanşa coma hepatică hipokalică — la aceasta contribuie pierderea mare de potasiu şi creşterea amoniemiei (ca urmare a diminuării filtrării glomerulare). În intoxicaţia digitalică şi în alte stări de hiperexcitabilitate miocardică tiazidele pot genera aritmii ectopice grave. Diabetul şi guta pot fi agravate, constituind contraindicaţii relative. Folosirea în timpul sarcinii impune prudenţă, deoarece s-au semnalat tulburări hematologice la nou-născuţi şi la mame.

Hidroclorotiazida (Nefrix, Esidrex). Este principalul diuretic tiazidic. Diureza începe să crească la o oră după administrarea orală, este maximă după 2—4 ore şi se menţine 8—12 ore. Hidroclorotiazida are un timp de înjumătăţire plasmatic cuprins între 4,9—10,6 ore. Dozele utile sînt de 25—100 mg/zi (în 1—2 prize).

Butizida (Ufrix, Eunephran). Are proprietăţi similare hidroclorotiazidei, dar o potenţă ceva mai mare (dozele active sînt mai mici).

Alte diuretice tiazidice au aceleaşi efecte, diferind numai prin doza eficace şi prin durata de acţiune.

Clopamida (Brinaldix), clortalidona (Hygroton), clorexolona (Flonatril). Sînt diuretice înrudite cu tiazidele. Au durată de acţiune lungă, cuprinsă între 24 de ore şi 48 de ore. Se administrează o dată/zi sau la 2 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9.III

Principalele diuretice tiazidice şi înrudite — potenţă natriuretică, durata de acţiune, doze (denumirile notate cu un asterix nu au structură benzotiadiazinică, denumirile subliniate se referă la preparatele comerciale româneşti)

Diureticul		Doza pentru un comprimat (mg)	Potenţa natriuretică (hidroclorotiazida = 1)	Durata de acţiune (ore)	Doza terapeutică uzuală
Denumirea internaţională	Denumirea comercială				
Benzothiazide	Favone	50	1,5	12—18	50—100 mg o dată/zi
Butizide	Eunephran, *Ufrix*	5	10	8—12	5—15 mg o dată/zi
Chlorothiazide	Diurilix, Saluric	500	0,1	6—12	500 mg de 2 ori/zi
Chlorthalidone*	Hygroton	100	0,8	24	100 mg o dată/zi sau la 2 zile
Clopamide*	Brinaldix	20	4	24	20—60 mg o dată/zi
Clorexolone*	Flonatril	1,5	25	48	20—100 mg o dată /zi sau la 2 zile
Hydrochlorotiazide	Esidrex, *Nefrix*	25	1	12	25—50 mg o dată/zi sau de 2 ori/zi
Hydroflumethiazide	Hydrenox, Leodrine	50	1,5	18	25—100 mg o dată/zi
Methyclothiazide	Enduron, Tiazedil	5	7	24	2,5—5 mg o dată/zi
Polythiazide	Nephril, Renèse	1	9	24—48	0,5—4 mg o dată/zi sau la 2 zile

9.3.4. SPIRONOLACTONA, TRIAMTERENUL ŞI AMILORIDUL (ANTAGONIŞTI AI ALDOSTERONULUI)

Spironolactona (Aldactone). Este un derivat 17-spirolactosteroidic, asemănător chimic cu aldosteronul.

Are acţiune diuretică relativ slabă. Creşte eliminarea apei şi sării, natriureza fiind modestă. Cantitatea de ioni de potasiu, de ioni de hidrogen şi de ioni de amoniu din urină scade; aciditatea titrabilă este mică, urina este alcalină şi conţine un plus de bicarbonaţi.

Eficacitatea creşte în condiţii de hiperaldosteronism şi este nulă în absenţa aldosteronului. Cinetica efectului este de asemenea dependentă de concentraţia aldosteronului. În general, efectul se instalează lent şi este durabil — răspunsul diuretic este maxim după circa 3 zile de tratament şi se menţine 2—3 zile după oprirea acestuia.

Spironolactona acţionează ca antagonist competitiv al aldosteronului la nivelul sistemelor care asigură schimbul distal $Na^+—K^+$, H^+, stimulat

Scanned with OKEN Scanner

de hormon. Consecutiv antagonizării aldosteronului este eliminat un plus de sodiu prin urină şi este reţinut potasiu în organism.

Creşterea diurezei este marcată atunci cînd spironolactona se asociază cu alte diuretice — tiazide, furosemid, acid etacrinic — care împiedică reabsorbţia sodiului prin alte mecanisme. Acestea cresc disponibilitatea Na^+ pentru schimbul distal cu K^+ şi H^+, accentuînd consecinţele blocării aldosteronului. Asociaţiile sînt avantajoase şi pentru că spironolactona împiedică pierderea de potasiu, provocată caracteristic de celelalte diuretice.

Spironolactona, în forma micronizată folosită astăzi, se absoarbe relativ bine din intestin, administrîndu-se pe cale orală. Este metabolizată în proporţie mare la nivelul ficatului şi eliminată (sub formă transformată) prin bilă şi urină. Parte din metaboliţi — canrenona, acidul canrenoic — sînt activi. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 14—24 de ore.

Ca efecte nedorite, spironolactona poate provoca o creştere a potasemiei, periculoasă la bolnavii cu insuficienţă renală. De asemenea poate fi cauză de hiponatriemie (mai ales la cirotici). Alte reacţii adverse, rare, sînt: somnolenţă, cefalee, tulburări digestive, erupţii cutanate, hirsutism, ginecomastie, sîni dureroşi, chiar secreţie de lapte la femei.

Indicaţia principală o reprezintă edemele cu hiperaldosteronism secundar, rezistente la alte diuretice, unde spironolactona se asociază acestora. Hiperaldosteronismul primar (cînd intervenţia chirurgicală nu este posibilă) este o altă indicaţie. S-au semnalat rezultate bune şi în diferite situaţii clinice cînd este necesară creşterea potasemiei: paralizie familială, miastenie gravă, ileus cu hipokaliemie, aritmii ectopice prin hipokaliemie.

Spironolactona este contraindicată în insuficienţa renală acută şi în prezenţa hiperkaliemiei. Este necesară prudenţă în insuficienţa renală cronică şi în bolile hepatice grave. Nu se asociază cu săruri de potasiu, triamteren sau amilorid (alţi antagonişti ai aldosteronului).

Canrenona, un metabolit activ al spironolactonei, se foloseşte ca diuretic antialdosteronic, în administrare orală.

Canrenoatul de potasiu (Aldactone pro injectione, Soludactone) are proprietăţi similare spironolactonei, dar poate fi introdus pe cale intravenoasă, fiind avantajos în situaţiile de urgenţă.

Triamterenul (Dytac, Teriam). Este alt diuretic antagonist al aldosteronului. Se deosebeşte de spironolactonă prin mecanismul de acţiune; nu este un antagonist competitiv, ci îşi datoreşte efectul unei acţiuni contrare aldosteronului, de inhibare a schimbului distal $Na^+—K^+$, H^+. Efectul se instalează în circa 2 ore şi se menţine 7—10 ore. Eficacitatea este maximă după 2—3 zile de tratament.

Triamterenul se absoarbe inegal din intestin. Se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ 2 ore. Metabolizarea hepatică este variabilă. În 48 de ore se elimină prin urină, sub formă neschimbată, 10—88% din doza administrată.

Amiloridul (Moduretic). Este alt antagonist al aldosteronului. Efectul diuretic apare la 2 ore de la administrarea orală şi se menţine circa 24 de ore. Amiloridul se absoarbe incomplet din intestin. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 6 ore. Se elimină neschimbat, în mare parte prin urină — în 48 de ore excreţia cuprinde 52% din doza administrată.

Scanned with OKEN Scanner

9.3.5. ACETAZOLAMIDA ŞI ALŢI INHIBITORI DE CARBOANHIDRAZĂ

Acetazolamida (Diamox, Ederen). Este o sulfonamidă heterociclică cu efect diuretic slab. Sodiul eliminat în urină reprezintă 1—2% din filtratul glomerular. Urina este bogată în bicarbonaţi, aciditatea titrabilă şi amoniuria diminuează, se elimină cantităţi relativ mari de potasiu. Apare o uşoară acidoză metabolică. Acţiunea diuretică se autolimitează rapid.

Creşterea diurezei se datoreşte deprimării activităţii carboanhidrazei. Consecutiv scăderii disponibilităţii de H^+, este diminuat schimbul cu Na^+, ceea ce explică natriureza, alcalinizarea urinei şi acidoza sistemică.

Acetazolamida nu se mai foloseşte practic ca diuretic. Este utilizată pentru tratamentul glaucomului, al unor forme de epilepsie (ca medicaţie adjuvantă) şi al bolii ulceroase — situaţii clinice care beneficiază de inhibarea carboanhidrazei. De asemenea poate fi indicată în unele cazuri de alcaloză respiratorie.

Diclorfenamida şi metazolamida sînt alţi inhibitori ai carboanhidrazei cu proprietăţi similare acetazolamidei.

9.3.6. AMINOFILINA

Xantinele — cafeina, teobromina, teofilina — au efect diuretic slab.

Aminofilina (Miofilin). Este un complex al teofilinei cu etilendiamina, bine solubil în apă şi cu disponibilitate superioară. Efectul diuretic este modest. Creşterea diurezei se datoreşte îndeosebi măririi circulaţiei renale, cu creşterea filtrării glomerulare şi spălarea consecutivă a moleculelor osmotic active din medulară; în plus intervine probabil o slabă inhibare a reabsorbţiei tubulare a sodiului.

Aminofilina este folosită limitat, ca diuretic de întreţinere, după ce retenţia hidrosalină a fost rezolvată prin medicamente mai eficace. Are avantajul de a nu provoca dezechilibre electrolitice, dacă eficacitatea este redusă. Se administrează oral sau în supozitoare (absorbţia rectală este inegală şi incompletă). Dozele mari necesare sînt deseori greu suportate gastric şi pot fi cauză de insomnie.

9.4. REACŢII ADVERSE ALE MEDICAŢIEI DIURETICE

În administrarea de scurtă durată diureticele de toate tipurile pot induce reacţii de sensibilizare, ca orice alt drog; în administrare cronică apar reacţii adverse biochimice, de tip variat, care sînt de obicei expresia prelungirii efectelor farmacologice principale sau a unor efecte farmacologice colaterale; rareori diureticele antrenează reacţii toxice sau prin mecanism incomplet explicat. Incidenţa reacţiilor adverse este relativ mică cu excepţia terapiei incomplet controlate, după administrarea cronică şi continuă.

Tulburările electrolitice. Ocupă primul loc în reacţiile adverse ale diureticelor şi ele sînt urmarea directă a efectelor farmacologice ale drogurilor.

1. *Hipokaliemia* (depleţia de potasiu) apare în special după tiazidice, diuretice de ansă şi în mai mică măsură după inhibitorii anhidrazei carbonice şi mercuriale. Aceste aşa-zise diuretice „kaliuretice" acţionează direct blocînd reabsorbţia de sodiu şi numai indirect producînd pierdere de potasiu. Astfel

potasiul care apare în urină rezultă în întregime din mecanismul distal de schimb între ionii de sodiu și de potasiu. Cantitatea de potasiu schimbat pentru sodiu este paralelă cu cantitatea de sodiu care este eliberată de diuretic și ajunge în regiunea tubulară distală de schimb. Efectul kaliuretic al acestor droguri este intensificat în măsura în care progresează depleția de sodiu, prin apariția hiperaldosteronismului secundar, care tinzînd să conserve mai mult sodiu conduce la secreție mai mare de potasiu.

Independent de efectul kaliuretic al diureticelor, pierderea de potasiu poate fi importantă și datorită hiperaldosteronismului secundar care apare la mulți bolnavi edematoși (insuficiență cardiacă congestivă, sindrom nefrotic, ciroză hepatică cu ascită etc.), iar hipokaliemia finală să rezulte dintr-o multitudine de factori. Hipokaliemia este mai frecventă la pacienții care răspund cu diureză intensă după orice diuretic kaliuretic, uneori chiar numai după cîteva zile de tratament, precum și la cei care primesc diuretice continuu pentru o hipertensiune arterială sau o retenție hidrosalină de cauză cardiacă sau hepatică.

Manifestările clinice de hipokaliemie apar rareori înainte ca nivelul seric să scadă sub 3 mEq/l, cu excepția situației în care scăderea se produce foarte rapid.

Ele includ tulburări neuromusculare (slăbiciune, fatigabilitate extremă, parestezii, hiporeflexie și mai rar paralizii flasce sau tetanie) și cardiace, acestea din urmă apărînd în special la pacienții care primesc digitală sau au o cardiopatie organică. Anomaliile electrocardiografice pot fi identificate precoce înaintea oricărei manifestări clinice, prezentîndu-se mai ales sub aspectul aplatizării sau inversării undei T, prezenței unei unde U proeminente, depresiunii segmentului ST, sau apariției unei aritmii ectopice. Virtual, orice tip de aritmie ectopică poate însoți hipokaliemia severă, dar mai frecvent semnalate sînt: extrasistole atriale sau salve de extrasistole ventriculare, tahicardie joncțională neparoxistică și tahicardie atrială cu bloc AV.

Alte manifestări de hipokaliemie pot fi predominante: nefropatie hipokaliemică (scăderea capacității de concentrație și depresie moderată a filtrării glomerulare), simptome cerebrale (iritabilitate, stupoare sau comă), simptome gastrointestinale (greață, ileus paralitic), polidipsie și modificări metabolice (alcaloză, balanță azotată negativă). La pacienții cu ciroză hepatică depleția de potasiu poate precipita instalarea unei come (comă hipokalică).

Mijloacele cele mai utilizate pentru a elimina efectele posibile ale depleției de potasiu sînt, fie administrarea profilactică de supliment de potasiu prin alimentație, fie mai bine de soluție de clorură de potasiu 10% sau clorură de potasiu în pulbere în doză de 2—3 g pe zi, sau combinarea diureticelor kaliuretice cu diuretice antialdosteronice (spironolactonă, triamteren). În ambele situații asociațiile sînt contraindicate la bolnavii cu insuficiență renală și trebuie cu atenție supravegheate la cei cu oligurie, din cauza riscului de hiperkaliemie.

La bolnavii spitalizați care au hipokaliemie severă, se preferă calea intravenoasă de administrare a sărurilor de potasiu, sub continua monitorizare electrocardiografică și frecventa determinare a potasiului seric. De exemplu, la bolnavii cu o potasemie de aproximativ 2,5 mEq/l, potasiul se va administra în perfuzie de glucoză 5% sau de ser fiziologic, într-un ritm de aproximativ 10 mEq/oră. Cantitatea totală de potasiu perfuzat nu trebuie să depășească 100—200 mEg/24 h, în condițiile unei diureze normale.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Alcaloza hipercloremică* este consecința comună a diureticelor care produc natriureză prin deprimarea reabsorbției tubulare de ioni de sodiu și clor. În măsura în care rinichiul tinde să compenseze pierderea de sodiu prin creșterea schimbului de ioni de hidrogen și de potasiu pentru sodiu, va rezulta o mai mare excreție de ioni clor decît de sodiu și cînd acest proces continuă prin administrarea prelungită de kaliuretice, apare hipocloremia. Ca urmare, va crește bicarbonatul seric pentru a repara deficitul de anioni, ceea ce în final conduce la apariția alcalozei hipocloremice. Alcaloza descreşte concentrația potasiului extracelular, fenomen care se adaugă depleției de potasiu antrenată de diuretice, iar în final hipokaliemia agravează alcaloza. Astfel, într-un cerc vicios, alcaloza metabolică induce depleție de potasiu, iar aceasta la rîndul său induce și agravează alcaloza metabolică.

Manifestările alcalozei hipocloremice sînt relativ limitate față de cele produse de hipokaliemie; crește pH sîngelui, uneori apare hipoventilație și frecvent rezistență la acțiunea diureticelor mercuriale. În schimb, diureticele tiazidice, furosemidul și acidul etacrinic își păstrează eficacitatea diuretică completă, în ciuda alcalozei hipocloremice instalate. Tulburările de echilibru acido-bazic pot fi corectate prin administrare de clorură de potasiu sau de agenți acidifianți.

3. *Hiperkaliemia* se întîlnește mult mai rar decît depleția de potasiu și se produce în special dacă suplimentul de potasiu este administrat în exces față de nevoile pacientului și după administrarea necontrolată de diuretice care economisesc potasiu (spironolactonă, triamteren, amilorid), la persoanele cu alterare funcțională renală semnificativă. Ea se constată relativ frecvent în insuficiență renală acută tratată cu diuretice, mai ales dacă persistă un catabolism celular crescut.

Manifestările clinice pot fi absente, sau dacă apar, pot fi explicate de acidoza, hiponatremia sau hipocalcemia concomitente. Rareori există tulburări neuromusculare similare cu cele din hipokaliemie. Manifestările cardiace sînt frecvente cînd nivelul potasiului seric depășește 7—7,5 mEq/l, și includ bradicardie, hipotensiune, fibrilație ventriculară și oprire cardiacă. Mai precoce apar modificări electrocardiografice unde T înalte și ascuțite, subdenivelarea segmentului ST, descreșterea amplitudinii undei R, lărgirea complexelor QRS cu prelungirea intervalului QT, prelungirea intervalului PR, diminuarea sau absența undelor P.

Tratamentul hiperkaliemiei rareori este necesar în cursul administrării diureticelor; măsurile care trebuie întreprinse depind de gradul hiperkaliemiei, de severitatea manifestărilor care le generează. În afară de hemodializă care reprezintă metoda ultimă se pot întrebuința: administrarea de gluconat de calciu, care antagonizează imediat toxicitatea cardiacă a hiperkaliemiei; bicarbonatul de sodiu, care produce o mișcare rapidă a potasiului în celulă; perfuzia de glucoză, care prin creșterea insulinei plasmatice reduce potasiul plasmatic, datorită pătrunderii intracelulare a acestui ion; rezine schimbătoare de ioni.

4. *Depleția excesivă de volum plasmatic și hiponatremiile* se numără printre complicațiile cel mai frecvent întîlnite în terapia cu diuretice. Întrucît concentrația sodiului seric și balanța hidrică sînt strîns intercorelate, tulburările care rezultă din hiponatremie sînt cel mai comun studiate.

După diureze intense, în special la bolnavii cu regim hiposodat strict, se produce uneori o *scădere excesivă a volumului plasmatic* cu semne de deshi-

Scanned with OKEN Scanner

dratare (dispariţia edemelor, reducerea turgorului), slăbiciune, apatie, somnolenţă şi oligurie. Manifestările cardiovasculare pot fi pe primul plan: hipotensiune, puls mic, extremităţi reci (prin vaso-constricţie). Tulburările sînt asociate cu date de laborator caracteristice: creşterea hematocritului, a ureei şi/sau creatininei serice, păstrarea în limite normale a natremiei şi cloremiei. La persoane vîrstnice scăderea excesivă de volum plasmatic poate precipita sau determina hipotensiune ortostatică cu tulburări severe sau chiar manifestări trombotice arteriale cu diverse localizări, în special cerebrale. Scăderile necontrolate ale volumului plasmatic pot fi evitate prin folosirea discontinuă a medicaţiei diuretice sau printr-o dietă mai liberală.

În întrebuinţarea cronică a diureticelor în special în insuficienţa cardiacă poate apărea o hiponatremie de depleţie. De obicei se întîlneşte la pacienţii care au răspuns bine la diuretice, au păstrat o dietă cu restricţie sodată severă, şi-au pierdut progresiv edemele şi au ajuns într-un grad de depleţie de volum extracelular. Hiponatremia în această situaţie este o reflectare a incapacităţii rinichiului de a excreta apa normal, probabil printr-o secreţie inadecvată de ADH sau prin dezechilibru glomerulo-tubular.

Manifestările clinice ale hiponatremiei de depleţie rezultă mai mult din reducerea volumului sanguin circulant, decît din hiponatremia însăşi; pacienţii au slăbiciune, crampe musculare, apatie, somnolenţă, hipotensiune — adesea ortostatică —, oligurie şi azotemie variabilă. Absenţa edemelor deosebeşte hiponatremia de depleţie de hiponatremia diluţională, element de primă importanţă deoarece terapia este total diferită în cele două forme ale hiponatremiei. Tratamentul hiponatremiei de depleţie constă în administrarea unei cantităţi suficiente de clorură de sodiu pentru a restabili volumul de lichid extracelular, fie pe cale orală (într-o perioadă de cîteva zile), fie prin administrare de ser fiziologic în perfuzie, sau de soluţie clorurată hipertonică intravenos. Nu trebuie înlocuit rapid deficitul total calculat de sodiu, întrucît pot apărea tulburări inverse printr-o expansiune rapidă de volum extracelular periculoasă în special la cardiopaţi.

În stadii avansate ale insuficienţei cardiace, de obicei în insuficienţele cardiace congestive refractare, cu edeme voluminoase şi cronice, poate apărea după terapie diuretică prelungită o stare de *hiponatremie diluţională*. Hiponatremia poate să nu fie o consecinţă directă a diureticelor, dar este agravată de întrebuinţarea lor. Ea se constituie de obicei la cardiacii cu lung istoric de insuficienţă cardiacă refractară, care răspund insuficient la asociaţiile de diuretice, sau consumă cantităţi mari de lichide, precum şi în cirozele avansate. Mecanismele responsabile pentru această excesivă retenţie de apă includ: dezechilibrul glomerulotubular, secreţia excesivă de ADH, o tulburare a osmoreglării lichidelor organismului şi aportul excesiv de apă. Tratamentul constă în: amplificarea măsurilor pentru ameliorarea tulburărilor hemodinamice; reducerea aportului de apă; întreruperea diureticelor; administrarea corectă de potasiu (pentru a favoriza schimbul de sodiu intracelular spre spaţiul extracelular); administrarea de doze mici de manitol (sol. 10—20%); adăugirea la măsurile obişnuite de doze mici de Prednison (30—10 mg/zi) pentru aproximativ o săptămînă.

Tot atît de importantă ca terapia corectă a hiponatremiilor este şi urmărirea administrării corecte a diureticelor, evitarea reducerii prea rapide a retenţiei hidrosaline, cercetarea manifestărilor clinice ale depleţiei acute sau cro-

Scanned with OKEN Scanner

nice de sodiu și bineînțeles a ionogramei serice. Tulburări semnificative de hiponatremie apar la valori sub 135 mEq/l.

5. *Hipomagneziemia* (valori serice sub 1,3 mEq/l) se poate produce după întrebuințarea cronică a diureticelor. La marea majoritate a pacienților reducerea magneziemiei este minimă și asimptomatică. Ea poate deveni simptomatică și semnificativă la bolnavii care primesc glicozizi cardiotonici. Manifestările clinice ale hipomagneziemiei semnificative sînt predominant neuromusculare cu tremurături, mișcări coreiforme și slăbiciune musculară. În cazurile grave se pot produce convulsii generalizate. Diagnosticul trebuie confirmat prin cercetarea concentrației magneziului în plasmă. Hipomagneziemia asociată cu tulburări cardiace sau neuromusculare se tratează cu hidroxid de magneziu per os, sau cu clorură de magneziu adăugată la soluții glucozate (de exemplu 5 g, clorură de magneziu la 1 000 ml sol. glucozată 5%, perfuzie i.v. într-o perioadă de trei-patru ore).

Hiperglicemia. Este adesea semnalată după terapia prelungită cu tiazide sau acid etacrinic, mai frecvent la bolnavii cu diabet latent și excepțional la persoanele anterior sănătoase. Exacerbarea diabetului zaharat este rar severă, iar dezvoltarea acidocetozei neobișnuită.

Mecanismul responsabil de efectul hiperglicemiei este neelucidat dar sînt luate în discuție: inhibarea eliberării pancreatice de insulină, acțiunea toxică directă asupra aparatului beta insular, activarea insulinazei, blocarea utilizării periferice de glucoză, scăderea toleranței la glucide, indusă de hipokaliemie.

Administrarea de clorură de potasiu sau întrebuințarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu (de tipul triamterenului) fac să anuleze efectul hiperglicemiant al tiazidelor.

Scăderea toleranței la hidrați de carbon prin terapie diuretică ridică rareori probleme în practica clinică.

Hiperuricemia. Poate apărea după un tratament diuretic cu tiazide, furosemid, acid etacrinic, printr-un mecanism care blochează secreția acidului uric la nivelul tubului proximal și probabil printr-o reabsorbție crescută. Astfel pot apărea accese de gută la pacienții indemni precum și recrudescența bolii în cazuri de gută latentă. Totuși incidența gutei cu manifestări clinice este neglijabilă față de larga întrebuințare a acestor diuretice.

Hiperuricemia și complicațiile sale clinice pot fi ameliorate prin administrarea concomitentă de Aspirină, Probenecid sau Allopurinor. De asemenea este indicată prudență în terapia cu aceste tipuri de diuretice la persoanele care prezintă antecedente familiale sau personale de gută.

Hiperazotemia. Poate apărea după un tratament diuretic intensiv sau prelungit, în special după saluretice sau triamteren, la pacienții cu hipertensiune arterială avansată, nefropatii cu reducere funcțională limitată sau chiar la persoane aparent normale. Creșterea ureei sanguine este corelabilă cu reducerea filtratului glomerular, mai ales prin acțiunea directă a tiazidelor pe vasele renale, sau indirect, prin depleție de volum, scăderea debitului cardiac și consecutiv reducerea filtrării glomerulare.

În general azotemia este moderată (sub 100 mg%) și asimptomatică. Din cauza acțiunii potențiale de accentuare a deficitului funcțional renal preexistent, diureticele tiazidice trebuie înlocuite cu furosemid sau acid etacrinic la bolnavii al căror filtrat glomerular este mai mic de 30 ml/min.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii de hipersensibilizare. Au fost consemnate la aproape toate clasele de diuretice (mercuriale, inhibitori de anhidrază carbonică, tiazide, furosemid), dar cu o incidenţă relativ mică. Febra sau manifestările cutanate (eritem pruriginos, urticarie, dermatită exfoliativă, purpură) au fost printre primele semnalate. Ulterior au fost descrise determinări sistemice sau pe un singur organ: vasculite necrotizante, hepatită colestatică, pancreatită acută, nefrită interstiţială cu insuficienţă renală reversibilă, leziuni infiltrative pulmonare alergice. Astfel de manifestări pot ridica adesea probleme complicate de diagnostic. Mai frecvente par a fi aspectele de depresie medulară după benzotiazide sau acetazolamidă, exprimate prin trombocitopenie, neutropenie, agranulocitoză sau anemia aplastică. Tulburări hematologice au fost semnalate şi la copii sub 3 ani ale căror mame au primit diuretice tiazidice ante-partum. În practică, supravegherea hematologică este necesară periodic la toţi pacienţii care primesc droguri diuretice semnalate a induce chiar sporadic depresie medulară.

Reacţii adverse diverse. Pentru fiecare tip de diuretice au fost identificate sporadic multiple reacţii adverse, cel mai adesea nesemnificative. Ele sînt dependente de un efect toxic individual sau de o acţiune farmacologică secundară. Cîteva dintre aceste reacţii merită a fi semnalate.

Întrebuinţarea cronică a diureticelor ar produce o creştere moderată dar susţinută a lipidelor serice. Acest efect colateral, împreună cu reducerea toleranţei la glucide pot modifica ansamblul factorilor de risc la pacienţii hipertensivi sub tratament cronic diuretic, explicînd poate în parte eşecurile terapiei antihipertensive în scăderea morbidităţii prin cardiopatie ischemică.

Surditate, tranzitorie sau permanentă, poate apare foarte rar după terapia cu acid etacrinic, deşi excepţional a fost raportată şi după furosemid. Mecanismele implicate sînt citotoxicitatea, sau mai probabil modificarea compoziţiei electrolitice a endolimfei.

Din cauza ototoxicităţii posibile, acidul etacrinic nu se va administra concomitent cu antibiotice de tipul aminoglicozidelor; dacă asocierea diureticelor este necesară, se vor indica tiazide sau triamteren.

După administrarea intravenoasă de diuretice mercuriale pot surveni foarte rar şi aritmii cardiace şi chiar deces subit prin fibrilaţie ventriculară, atribuite unei concentraţii sanguine excesive şi tranzitorii a drogului.

9.5. PRINCIPALELE INDICAŢII ALE MEDICAŢIEI DIURETICE

Diureticele ocupă un loc central în terapeutica medicală modernă, alături de medicaţia antimicrobiană, antihipertensivă şi imunodepresivă. Gama afecţiunilor în care sînt aplicate diuretice, singure sau în asociaţii medicamentoase, pentru perioade scurte sau în administrare cronică sau profilactică, este extrem de mare şi cuprinde capitole mari de patologie. Cea mai frecventă întrebuinţare a diureticelor se regăseşte în terapia edemelor, indiferent de patogenie şi de aspectul lor, acut sau cronic. Diureticele sînt însă aplicate şi în situaţii patologice complexe, în care retenţia de sodiu şi apă nu mai constituie tulburarea fiziopatologică esenţială, ca în: hipertensiuni arteriale de etiologii variate, insuficienţă renală acută şi cronică, intoxicaţii, diabet insipid,

Scanned with OKEN Scanner

glaucom, hiponatremie diluțională, hipercalcemie etc. Apare evident că modul de aplicare și urmărirea medicației diuretice depășesc cu mult domeniul medicinii interne.

9.5.1. DIURETICELE ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE

1. *Insuficiența cardiacă congestivă.* Se știe că este caracterizată pe lîngă incapacitatea de a realiza un debit cardiac adecvat nevoilor, de o retenție excesivă de sare și apă, urmată de expansiunea volumului plasmatic și a volumului de lichid extracelular. Retenția excesivă de sare și apă este ea însăși urmarea reducerii filtratului glomerular, a creșterii nivelurilor circulante ale reninei și aldosteronului, a creșterii presiunii hidrostatice și uneori a creșterii nivelului de secreție și de activitate a ADH. În consecință, pe lîngă ameliorarea funcției inotrope a inimii, tratamentul insuficienței cardiace se bazează pe eliminarea excesului de sare și apă și contracția volumului de lichid extravascular, obiective care pot fi realizate prin întrebuințarea diureticelor. De altfel tratamentul diuretic este numai o parte, de multe ori singura sau cea esențială, dintr-un program complex de tratament al insuficienței cardiace, care include: tratamentul bolii primare — dacă este posibil, administrarea de preparate digitalice, precum și restricție corespunzătoare în aportul de sodiu.

Întrebuințarea diureticelor este dependentă de tipul insuficienței cardiace — stîngă, dreaptă sau globală, acută sau cronică — de ritmul în care este necesară eliminarea excesului de sare și apă, de gradul și întinderea edemelor și în mai mică măsură de cauza insuficienței cardiace.

În *insuficiența ventriculară stîngă*, diureticele tiazidice asociate mai întotdeauna cu digitală permit compensarea rapidă cardiacă, prin diminuarea volumului sanguin circulant și a presarcinii. În dispneea paroxistică nocturnă, dar mai ales în edemul pulmonar acut, administrarea de furosemid i. v. 40—80 mg sau acid etacrinic i. v. 50—100 mg este obligatorie, pe lîngă celelalte măsuri de tratament al insuficienței ventriculare stîngi (digitală, oxigen, aminofilină, eventual vasodilatatoare, eventual morfină). În unele forme de edem pulmonar acut — ca cel din infarctul acut de miocard sau stenoza mitrală — preparatele digitalice sînt foarte adesea puțin eficiente sau contraindicate, astfel încît administrarea corectă de diuretice cu acțiune rapidă constituie medicația cea mai adecvată; ele acționează în 15—30 minute prin eliminare rapidă de sare și apă și deci prin reducerea întoarcerii venoase, a presiunii de umplere în cordul drept, a presiunii capilare pulmonare și, în final, a transsudării alveolare. Furosemidul și acidul etacrinic administrate i. v. pot fi de asemenea utile în edemul pulmonar necardiogen.

În *insuficiența cardiacă congestivă* cu edeme periferice, diureticele tiazidice își găsesc cea mai largă utilizare. Se administrează zilnic, de obicei asociate cu doze echivalente de potasiu, pînă la reducerea semnificativă a retenției hidrosaline și calmarea dispneei. Cînd este necesară o perioadă mai prelungită de terapie, de exemplu peste o săptămînă, sau în caz de administrare profilactică, tiazidele vor fi administrate numai trei, patru zile pe săptămînă, cu pauze corespunzătoare, evitîndu-se astfel apariția tulburărilor hidroelectrolitice. Adesea, în terapia profilactică cu diuretice, sau cînd nu este necesară o diureză promptă, se pot întrebuința clortalidona (Hygroton) sau politiazida, care au avantajul unei durate de acțiune mai prelungite.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă edemele periferice sînt severe, există anasarcă sau un grad de refractabilitate la măsurile aplicate anterior, sînt indicate diuretice mai active şi cu acţiune mai rapidă. În ordinea preferinţei se utilizează: furosemidul sau acidul etacrinic, i.v., sau per os, şi în cazuri cu totul excepţionale, diuretice mercuriale. Dozele întrebuinţate sînt cele uzuale, dar în caz de răspuns diuretic incomplet, furosemidul poate fi administrat i. v. pînă la 240—300 mg/zi şi acidul etacrinic pînă la 200 mg/zi, deşi ocazional dozele pot fi şi mai mari, dacă filtratul glomerular este mult mai scăzut. Potenţarea acţiunii lor poate fi obţinută prin administrarea concomitentă de 0,24—0,36 g aminofilin (Miofilin), i. v. Ambele droguri sînt extrem de eficace şi pierderea de sodiu zilnic poate varia între 200—500 mEq, antrenînd relativ rapid nu numai o balanţă sodică negativă, dar şi tulburări hidroelectrolitice ameninţătoare. De aceea administrarea i. v. a diureticelor „de ansă" nu poate fi prelungită mai mult de cîteva zile consecutiv şi fără un control atent al echilibrului acido-bazic şi hidroelectrolitic. De obicei în insuficienţa cardiacă congestivă severă, ca şi în *insuficienţa cardiacă refractară*, sînt necesare asocieri de diuretice, care cuprind antagonişti ai aldosteronului (spironolactonă, triamteren, amilorid), tiazide, furosemid, sau acid etacrinic. Spironolactona nu acţionează ca diuretic decît în cazul existenţei unui hiperaldosteronism, ori acesta împreună cu creşterea activităţii reninei plasmatice sînt indiscutabil prezente în insuficienţa cardiacă congestivă. Prin aceste asocieri efectul natriuretic este crescut şi excreţia de potasiu urinar diminuată ceea ce face necesară administrarea suplimentară de potasiu. Diureticele cu efect antialdosteronic trebuie întrebuinţate cu prudenţă în cazul unei limitări a funcţiei renale, sau în caz de oligurie, din cauza unei posibile hiperkaliemii.

Datorită lungii aplicări a diureticelor în toate formele de insuficienţă cardiacă, a duratei — adesea nedefinite — în utilizarea profilactică, apar frecvent reacţii adverse, mai ales sub forma dezechilibrelor hidroelectrolitice complexe, dificil de reechilibrat, sau manifestări de toxicitate digitalică.

Hipertensiunea arterială. Reprezintă una din indicaţiile de bază ale tratamentului diuretic, în toate etapele evoluţiei sale. În adevăr, diureticele, în special diureticele tiazidice şi înrudite, pot reprezenta singura medicaţie pentru formele medii de hipertensiune arterială şi se găsesc obligatoriu asociate cu alte medicamente antihipertensive, pentru formele severe de boală.

Pentru tratamentul cronic al hipertensiunii arteriale sînt preferate astăzi diureticele tiazidice şi înrudite, faţă de diureticele zise de ansă: ele au efect natriuretic suficient, au cost mai mic şi, element esenţial, au durată de acţiune prelungită. Efectul antihipertensiv pentru diuretice este optim cînd este acoperit efectul natriuretic pe întreaga perioadă de 24 ore a unei zile. În aceste condiţii hidroclorotiazida (Nefrix) în două administrări zilnice, clortalidona (Hygroton) şi metolazona — care au o durată de acţiune de aproape 24 ore după o priză unică — sînt de preferat tratamentului cronic cu furosemid sau acid etacrinic. În acelaşi timp pentru a fi pe deplin eficiente diureticele tiazidice şi înrudite trebuie administrate zilnic şi nu intermitent, pentru a realiza o depleţie moderată de sodiu, strict corelată cu efectul farmacologic antihipertensiv.

În formele mai severe de hipertensiune, tiazidicele şi diureticele înrudite trebuie asociate cu alţi agenţi antihipertensivi (betablocante, simpatolitice, vasodilatatoare). Asociaţia permite scăderea dozelor eficace ale acestor droguri, implicit a efectelor lor secundare şi în acelaşi timp combate efectul lor

Scanned with OKEN Scanner

antinatriuretic (tendința de reținere de sodiu și apă se regăsește după terapia cu vasodilatatoare, reserpină, guanetidină, metildopa).

Mecanismele efectului antihipertensiv al diureticelor au fost corelate inițial cu depleția de sodiu și scăderea de volum extracelular și volum plasmatic. Acest efect este tranzitoriu și poate avea oarecare eficacitate în accesele hipertensive. În tratamentul cronic, prin mecanismele de contrareglare, volumul extracelular revine la normal sau cu puțin sub normal și nu mai contribuie la efectul antihipertensiv. În scăderea tensiunii arteriale intervine în primul rînd scăderea rezistenței periferice, fie datorită unui efect direct al diureticului pe arteriole — efect incomplet dovedit —,fie prin intermediul modificărilor concentrației electroliților (în primul rînd a natriului) și a apei în peretele vascular. Depleția moderată de sodiu din peretele vascular modifică grosimea, tonusul și mai ales reactivitatea arteriolelor la acțiunea vasoconstrictoarelor, ceea ce conduce la scăderea rezistenței sistemice. Debitul cardiac și frecvența cardiacă rămîn nemodificate, iar activitatea reninei plasmatice crește moderat sau nu-și modifică valorile.

Furosemidul și acidul etacrinic sînt tot atît de eficiente ca tiazidele în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, dar din cauza duratei de acțiune scurte și mai ales a efectelor adverse mult mai intense în tratament cronic, nu sînt întrebuințate decît pentru crizele hipertensive și mai ales în caz de limitare a funcției renale, cu clearance la creatinină sub 25 ml/min.

În întrebuințarea cronică a diureticelor tiazidice sau de ansă pentru efect antihipertensiv, asocierea de săruri de potasiu și de alimentație bogată în potasiu este indispensabilă (1—2 g clorură de potasiu zilnic).

Există acumulate suficiente date care justifică utilizarea spironolactonei, triamterenului și amiloridului în tratamentul hipertensiunii asociate cu hiperaldosteronism primar, ca și în hiperaldosteronismul secundar din hipertensiunea reno-vasculară și hipertensiunea malignă. Cu toate acestea în sindromul Cohn, spironolactona 100 mg/zi este tot atît de eficace ca drogurile antihipertensive convenționale, dar cu mai multe efecte secundare. Dealtfel și hipertensiunea arterială esențială hiporeninemică răspunde mai bine la diuretice tiazidice decît la spironolactonă. Efectul antihipertensiv al spironolactonei este de aproximativ 10 ori mai mic decît al tiazidicelor și de aceea întrebuințarea spironolactonei ca tratament diuretic în hipertensiunea arterială esențială rămîne o excepție. În ceea ce privește hiperaldosteronismul secundar din alte forme etiologice de hipertensiune arterială, rezultatul tratamentului cu spironolactonă pe valorile tensionale este minim sau absent.

Asocierea de tiazide sau diuretice de ansă cu spironolactonă în tratamentul hipertensiunii arteriale, deși justificată teoretic, evitînd hipokaliemia, este costisitoare și nu întrece ca eficiență terapia diuretică convențională.

Triamterenul și amiloridul au o acțiune antihipertensivă relativ bună, dar trebuie administrate cu mare prudență la hipertensivi cu un grad de afectare renală, din cauza tendinței de a provoca hiperkaliemie.

9.5.2. TRATAMENTUL ASCITEI ȘI EDEMULUI ÎN CIROZA HEPATICĂ

Fiziopatologia ascitei și edemului la pacienții cu ciroză hepatică este complexă și retenția hidrosalină rezultă dintr-o combinație de factori care pot deveni precumpănitori fiecare în evoluția bolii. Hipoproteinemia și hipoalbuminemia, prin insuficiență de sinteză hepatică, se asociază cu hipertensiunea portală

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

şi aceşti factori pot explica singuri formarea de edeme şi ascită. În plus se produce o contracţie de volum plasmatic ceea ce conduce la hiperaldosteronism secundar, scăderea filtrării glomerulare şi reabsorbţia tubulară excesivă de sodiu.

În cazurile cu ascită şi edeme minime, aportul adecvat de proteine, regimul desodat şi restricţia de lichide pot controla retenţia hidrosalină; cînd astfel de măsuri nu sînt suficiente sau în cazuri mai severe, tratamentul diuretic devine obligatoriu. Importantă este realizarea unei diureze gradate, cu doza cea mai mică activă de diuretic şi fără alterarea echilibrului electrolitic, deja precar (ciroticul este aproape constant un kaliopenic). Aceste principii nu sînt totdeauna uşor de aplicat la bolnavii cirotici, care necesită adesea doze mari de diuretice pentru controlul ascitei, din cauza severităţii hipertensiunii portale, sau au un răspuns slab la diuretice, ca urmare a unei hipoalbuminemii marcate, sau a unei insuficienţe hepatocelulare avansate.

Ca primă linie de tratament se utilizează diuretice tiazidice, sau înrudite, sau diuretice de ansă, în administrare intermitentă, trei-patru zile pe săptămînă. Alegerea diureticului depinde de eficienţă, durata acţiunii, cost şi probabilitatea alterărilor biochimice pe care le generează: toate sînt puternic natriuretice şi kaliurice, dar diureticele de ansă par a induce mai adesea hipokaliemie, azotemie şi encefalopatie. Cînd sînt administrate singure, aceste tipuri de diuretice trebuie asociate cu suplimentare de potasiu.

Deoarece hiperaldosteronismul secundar este mult mai pronunţat în ciroză şi contribuie esenţial la retenţia de sare şi apă, tratamentul cu diuretice antialdosteronice, singure sau în combinaţie cu salidiuretice, reprezintă conduita terapeutică cea mai logică. Terapia combinată reduce incidenţa reacţiilor adverse induse de salidiuretice — în special hipokaliemia — şi este o măsură indispensabilă în ascitele refractare.

Mai mult decît în alte afecţiuni terapia diuretică în ciroze poate fi implicată în producerea complicaţiilor şi agravarea bolii. Astfel:

— Depleţia de sodiu poate fi destul de severă, antrenînd o reducere a volumului intravascular, a filtrării glomerulare şi în final o insuficienţă prerenală. Cînd diureza apoasă este afectată, de obicei şi prin exces de ADH, pierderea excesivă de sodiu induce o hiponatremie dilucţională, care este relativ mai frecventă la ciroticii trataţi cu diuretice decît la alte grupe de bolnavi.

— Insuficienţa hepatică poate fi agravată imprevizibil de tiazide şi diureticele de ansă. Somnolenţa, precoma sînt de obicei asociate cu hipokaliemie, alcaloză hipocloremică, creşterea amoniemiei. Se pare că alcaloza precipită encefalopatia hepatică, facilitînd penetraţia cerebrală a amoniacului. Apariţia icterului în aceste situaţii poate fi rezultatul insuficienţei hepatocelulare sau al unei hepatite colestatice prin hipersensibilitate la tiazide. Aceste situaţii, ca şi probabilitatea apariţiei altor reacţii adverse legate de combinaţia de diuretice, sau de utilizare a diureticelor intense, impun cea mai atentă urmărire, clinică şi a parametrilor biochimici, a bolnavilor cirotici trataţi cu diuretice.

9.5.3. ÎNTREBUINŢAREA DIURETICELOR ÎN BOLILE RENALE

Diureticele reprezintă o medicaţie cel mai adesea indispensabilă la bolnavii cu sindrom nefrotic sau cu glomerulonefrită acută şi practic nelipsită în insuficienţa renală acută şi cronică.

1. *Sindromul nefrotic*, indiferent de tipul său etiologic, cînd se însoţeşte de edeme importante sau anasarcă, necesită pe lîngă terapia bolii primare — etiologică sau patogenică — administrarea de diuretice, restricţie severă de sare şi măsuri de corectare a hipoproteinemiei.

De regulă se încearcă o terapie cu diuretice tiazidice, 4—5 zile pe săptămînă, dar deşi răspunsul diuretic poate fi iniţial bun, eficacitatea sa scade rapid, dacă nu este corectată concomitent hipoalbuminemia. De asemenea eficienţa terapeutică a tiazidicelor este relativ limitată la bolnavii cu sindrom nefrotic, prin glomerulonefrită proliferativă şi care au o scădere semnificativă de filtrat glomerular. Dacă edemele sînt rezistente la această schemă terapeutică, apare necesară administrarea diureticelor „de ansă" per os sau i.v., singure, sau mai bine asociate cu antialdosteronice. Hiperaldosteronismul secundar fiind un factor contribuitor esenţial în formarea edemelor din sindromul nefrotic, asociaţia spironolactonei sau triamterenului cu saluretice este logică şi necesară, dar rezultatele nu sînt totdeauna semnificative.

2. *În insuficienţa renală cronică* diureticele trebuie întrebuinţate mult mai nuanţat şi în orice caz ca adjuvante ale tratamentului care vizează o patologie reversibilă, de exemplu infecţia urinară şi pielonefrita, hipertensiunea arterială, unele tipuri de boli glomerulare şi afecţiunile care cad sub indicaţia chirurgiei urologice.

De regulă diureticele sînt folositoare în controlul hipertensiunii arteriale, al edemelor şi adesea al azotemiei, la bolnavii cu insuficienţă renală cronică.

Tratamentul hipertensiunii arteriale cu diuretice diferă relativ puţin de cel enunţat la capitolul hipertensiunii arteriale esenţiale, cu menţiunea că diureticele de elecţie sînt reprezentate de diureticele „de ansă", singurele indicate în scăderile importante ale filtrării glomerulare. Trebuie subliniat că stabilizarea cifrelor tensionale la valori acceptabile constituie una din măsurile cele mai importante care pot fi iniţiate pentru a preveni progresiunea insuficienţei renale.

Tratamentul edemelor este rareori pe prim plan. Deoarece edemele rezultă în principal din scăderea importantă a filtratului glomerular şi a excreţiei unui minim procent din sodiu filtrat, tratamentul diuretic trebuie să se facă cu diuretice „de ansă" care cresc fluxul sanguin renal şi filtratul glomerular. Diureticele care economisesc potasiu, ca şi tiazidele sînt contraindicate.

O problemă delicată o constituie întrebuinţarea diureticelor pentru reducerea azotemiei. La bolnavii cu insuficienţă renală cronică produsă printr-o afectare primară interstiţială sau medulară — de exemplu nefropatia interstiţială cronică, rinichiul polichistic sau necroza papilară — pierderea de sodiu este excesivă şi întrebuinţarea diureticelor poate agrava hiperazotemia, dacă nu s-au luat măsuri de corectare a hiponatremiei prin administrarea, în doze echilibrate de clorură de sodiu. De aceea la acest tip de bolnavi, aplicarea diureticelor se va face numai complementar, după corectarea pierderilor excesive de sodiu, sub supraveghere biologică strictă şi numai în caz de diureză insuficientă (sub 1 500 ml/24 h). În schimb, la bolnavii cu insuficienţă renală cronică prin boli glomerulare, întrebuinţarea diureticelor de ansă poate fi făcută cu mai mare larghеţe, obţinîndu-se nu numai o diureză semnificativă, dar şi o excreţie suplimentară de uree, creatinină şi alte substanţe toxice. Reducerea azotemiei poate fi adesea obţinută combinînd un aport adecvat de sare (2—5 g/zi), lichide suficiente şi doze relativ mari de diuretice active

Scanned with OKEN Scanner

(de exemplu furosemid 120—500 mg/zi), pentru a obține o diureză de minim 2 000 ml. Astfel de măsuri ameliorează hiperazotemia, acidoza și starea clinică a pacientului, întîrziind justificat aplicarea programului de hemodializă cronică sau de transplant renal.

3. *În insuficiența renală acută* constituită, medicația diuretică nu este indicată, rolul esențial în terapeutică revenind hemodializei. În schimb, în fazele precoce ale insuficienței renale acute, cînd scăderea perfuziei renale poate să progreseze spre necroză tubulară acută, întrebuințarea profilactică a manitolului și/sau a furosemidului trebuie încercată, alături de corectarea hipovolemiei, hipotensiunii, sau a altor măsuri etiologice.

Manitolul ar descreşte rezistența arteriolară și ar crește fluxul sanguin renal, în special în zonele medulare, inhibînd astfel activitatea sistemului renină-angiotensină și a spasmului arteriolar indus de angiotensină, elemente care contribuie la reducerea ischemiei tubulare și la întîrzierea apariției necrozei tubulare. În plus, prin efectul diuretic osmotic, manitolul, crescînd fluxul urinar ar împiedica obstrucția intraluminară (intratubulară), uneori prezentă în patogeneza insuficienței renale acute.

Oricare ar fi mecanismele de acțiune, manitolul poate fi încercat ca agent profilactic împotriva necrozei tubulare acute, în situațiile etiologice care o pot determina, fie că este prezentă oliguria sau nu. Întrebuințarea profilactică a manitolului se aplică la: pacienții icterici care suferă intervenții chirurgicale, după transfuzii de sînge incompatibil (asociat cu perfuzie i.v. de bicarbonat de sodiu), în arsuri întinse, după chirurgie majoră, în șoc de orice cauză, dar în special post abortum etc. După unii autori ar fi rezonabil să se limiteze întrebuințarea manitolului la pacienții la care există o creștere a raportului $\frac{\text{creatinină urinară}}{\text{creatinină plasmatică}}$, reducerea concentrației sodiului urinar sub 5—10 mEq și fără semne de hipervolemie. Manitolul trebuie administrat numai pentru o perioadă limitată de timp și sub controlul riguros al debitului urinar. Se perfuzează de obicei 20 g manitol într-o perioadă de 5—10 min.; dacă diureza nu crește la mai mult de 40 ml/oră în următoarele 2 ore nici după o nouă doză de manitol de 20 g, atunci rezultatul trebuie apreciat ca negativ. Dacă diureza se reia, se vor administra intermitent 20 g manitol în perfuzie, pentru a menține un debit urinar în jur de 100 ml/oră.

Furosemidul singur, în doze mari, și administrare i.v. (500—2 000 mg/24 h), sau în asociație cu manitol poate fi încercat în fazele precoce ale insuficienței renale, dar efectele sînt cel mai adesea modeste sau negative.

Rezultă astfel că locul diureticelor în tratamentul insuficienței renale acute este minim, în afara etapelor de început, în care ele constituie o alternativă fără riscuri majore.

9.5.4. DIURETICELE ÎN SARCINĂ

Toate tipurile de edeme în sarcină, cu excepția celor datorate unei boli renale intrinseci, răspund la administrarea de tiazide. Hipertensiunea arterială moderată, dependentă de expansiunea de volum, se tratează de asemenea cu tiazide. În preeclampsie și eclampsie sînt necesare diuretice mai puternice, ca acid etacrinic și furosemid.

Scanned with OKEN Scanner

(de exemplu furosemid 120—500 mg/zi), pentru a obține o diureză de minim 2 000 ml. Astfel de măsuri ameliorează hiperazotemia, acidoza și starea clinică a pacientului, întîrziind justificat aplicarea programului de hemodializă cronică sau de transplant renal.

3. *În insuficiența renală acută* constituită, medicația diuretică nu este indicată, rolul esențial în terapeutică revenind hemodializei. În schimb, în fazele precoce ale insuficienței renale acute, cînd scăderea perfuziei renale poate să progreseze spre necroză tubulară acută, întrebuințarea profilactică a manitolului și/sau a furosemidului trebuie încercată, alături de corectarea hipovolemiei, hipotensiunii, sau a altor măsuri etiologice.

Manitolul ar descreşte rezistența arteriolară și ar crește fluxul sanguin renal, în special în zonele medulare, inhibînd astfel activitatea sistemului renină-angiotensină și a spasmului arteriolar indus de angiotensină, elemente care contribuie la reducerea ischemiei tubulare și la întîrzierea apariției necrozei tubulare. În plus, prin efectul diuretic osmotic, manitolul, crescînd fluxul urinar ar împiedica obstrucția intraluminară (intratubulară), uneori prezentă în patogeneza insuficienței renale acute.

Oricare ar fi mecanismele de acțiune, manitolul poate fi încercat ca agent profilactic împotriva necrozei tubulare acute, în situațiile etiologice care o pot determina, fie că este prezentă oliguria sau nu. Întrebuințarea profilactică a manitolului se aplică la: pacienții icterici care suferă intervenții chirurgicale, după transfuzii de sînge incompatibil (asociat cu perfuzie i.v. de bicarbonat de sodiu), în arsuri întinse, după chirurgie majoră, în șoc de orice cauză, dar în special post abortum etc. După unii autori ar fi rezonabil să se limiteze întrebuințarea manitolului la pacienții la care există o creștere a raportului $\frac{\text{creatinină urinară}}{\text{creatinină plasmatică}}$, reducerea concentrației sodiului urinar sub 5—10 mEq și fără semne de hipervolemie. Manitolul trebuie administrat numai pentru o perioadă limitată de timp și sub controlul riguros al debitului urinar. Se perfuzează de obicei 20 g manitol într-o perioadă de 5—10 min.; dacă diureza nu crește la mai mult de 40 ml/oră în următoarele 2 ore nici după o nouă doză de manitol de 20 g, atunci rezultatul trebuie apreciat ca negativ. Dacă diureza se reia, se vor administra intermitent 20 g manitol în perfuzie, pentru a menține un debit urinar în jur de 100 ml/oră.

Furosemidul singur, în doze mari, și administrare i.v. (500—2 000 mg/24 h), sau în asociație cu manitol poate fi încercat în fazele precoce ale insuficienței renale, dar efectele sînt cel mai adesea modeste sau negative.

Rezultă astfel că locul diureticelor în tratamentul insuficienței renale acute este minim, în afara etapelor de început, în care ele constituie o alternativă fără riscuri majore.

9.5.4. DIURETICELE ÎN SARCINĂ

Toate tipurile de edeme în sarcină, cu excepția celor datorate unei boli renale intrinseci, răspund la administrarea de tiazide. Hipertensiunea arterială moderată, dependentă de expansiunea de volum, se tratează de asemenea cu tiazide. În preeclampsie și eclampsie sînt necesare diuretice mai puternice, ca acid etacrinic și furosemid.

Scanned with OKEN Scanner

Tiazidele sînt întrebuinţate şi profilactic în toxemia de sarcină, dar au fost semnalate tulburări hematologice (depresie medulară) la copiii nou-născuţi ai căror mame au primit droguri diuretice.

9.5.5. DIABETUL INSIPID

Beneficiază de tratament cu diuretice de tip tiazidic (clorotiazidă, hidroclorotiazidă) şi în mai mică măsură de administrarea de acid etacrinic. Prescrierea de diuretice este în special indicată în diabetul insipid nefrogen (rezistent la vasopresină), ca şi la pacienţii cu diabet insipid pituitar care au reacţii adverse, în special alergice, după vasopresină. Doze zilnice de 50—150 mg hidroclorotiazidă reduc volumul urinar şi cresc osmolaritatea urinei, mai ales în condiţiile unei moderate restricţii de sodiu. Suplimentarea de potasiu este de asemenea necesară.

Tiazidele nu trebuie administrate la pacienţii cu polidipsie primară, din cauza posibilităţii apariţiei unei hiponatremii diluţionale severe.

Mecanismul efectului antidiuretic nu este complet precizat, dar pare foarte probabil corelat cu acţiunea natriuretică a tiazidelor. Sub influenţa acestora s-ar produce o moderată depleţie electrolitică şi de volum extracelular, avînd drept consecinţă reducerea filtrării glomerulare şi deci reabsorbţia în segmentul proximal tubular a unei fracţii mai mari de sodiu filtrat. În acest caz va trece mai puţin lichid în porţiunea distală a tubului şi deci va fi excretată o cantitate mai mică de apă. Creşterea osmolarităţii urinare s-ar datora, parţial, faptului că diureticul împiedică transportul activ al sodiului în segmentul tubular distal. Reducerea debitului urinar are ca urmare un grad de retrodifuziune a apei de-a lungul gradientelor de concentraţie, o diminuare mai accentuată a debitului urinar şi o creştere a osmolarităţii urinare.

9.5.6. INTOXICAŢII MEDICAMENTOASE

În unele intoxicaţii medicamentoase cu barbiturice, tranchilizante şi salicilaţi, diureza osmotică realizată prin manitol sau soluţii glucozate accelerează eliminarea drogurilor. Se administrează de obicei manitol 10%, bicarbonat 14‰ la care se adaugă aproximativ 20 mEq clorură de potasiu la fiecare 500 ml soluţie perfuzabilă. Asociaţia bicarbonat de sodiu plus acetazolamidă realizează o urină alcalină, care permite excreţia acizilor organici slabi ca salicilaţii şi acidul feniletilbarbituric; aceştia disociază mai mult în urina alcalină, ceea ce îi face mai puţin resorbabili în tubi.

Reabsorbţia bazelor slabe, ca amfetamina, este inhibată în urina acidă, ceea ce impune administrarea de clorură de amoniu în intoxicaţia cu amfetamină.

În general excreţia drogurilor este accelerată de o diureză crescută, produsă în primul rînd prin administrarea de lichid în cantitate suficientă, ca şi prin diuretice foarte active (furosemid, acid etacrinic).

Scanned with OKEN Scanner

10. TERAPIA ANTICOAGULANTĂ

Prof. dr. doc. V. V. MIHĂILESCU

Izolarea, purificarea şi sintetizarea în primele decenii ale secolului a unor substanţe capabile să împiedice coagularea sîngelui in vivo au pus la dispoziţie un mijloc preţios de combatere a unuia dintre mecanismele fundamentale din geneza bolilor vasculare, o posibilitate de a preveni şi combate tromboza. Medicaţia anticoagulantă interferează formarea fibrinei — care intervine atît în alcătuirea trombului fibrinos, cît şi, indirect, a celui plachetar deplasînd echilibrul dintre tromboză şi tromboliză în favoarea celei din urmă şi accelerează recanalizarea cheagului.

10.1 DROGURILE ANTICOAGULANTE

Două mari clase de substanţe îşi împart acţiunea anticoagulantă: pe de o parte heparina, pe de alta derivaţii cumarinici şi inandionici.

10.1.1. HEPARINA

Heparina este un anticoagulant fiziologic, ce îşi datoreşte numele faptului că a fost găsită din abundenţă, la începutul cercetărilor, mai ales în ficat. Prezentă în majoritatea organelor, în stratul intimal al vaselor sanguine, heparina — sau precursorul său — formează granulele mastocitelor. Ca şi granulaţiile acestor celule din ţesutul conjunctiv, posedă reacţia de colorare metacromatică specifică a acidului mucoitinsulfuric cu albastrul de toluidină. În sînge, heparina este liberată prin distrugerea mastocitelor.

Heparina este un polizaharid format din glucozamină, acid glucuronic şi acid sulfuric şi se înrudeşte, din punct de vedere chimic, cu condroitina, principalul constituent al cartilajelor. Substanţă puternic acidă, se colorează cu coloranţii bazici şi este de presupus că proprietatea sa anticoagulantă se datoreşte în cea mai mare măsură puternicei sale sarcini electrice negative. Într-adevăr, acţiunea anticoagulantă se pierde cînd grupele acide sînt îndepărtate prin hidroliză şi este împiedicată prin neutralizare cu substanţe bazice puternice (protamină, albastru de toluidină etc). Dealtfel şi alte substanţe

Scanned with OKEN Scanner

puternic acide, cum ar fi hirudina, dextransulfatul, unii coloranți azosulfurici, au un efect anticoagulant de tip heparinic, fără a fi însă utilizate ca atare în terapeutică din cauza reacțiilor lor adverse.

Este probabil ca, neutralizîndu-se sarcinile bazice, heparina să inhibe enzimele ce acționează în formarea cheagului, mai ales pe cele implicate în sinteza tromboplastinei și a trombinei. Acțiunea antitrombinică necesită prezența în plasmă a unui cofactor — α-globulină — cu care, prin combinare, heparina formează un complex eficace.

Pentru scopuri terapeutice, heparina este obținută în cantitate mare din plămîn și mucoasa intestinală, țesuturi în care se găsește din abundență. Extragerea și prepararea sa se face sub formă de sare sodică, solubilă. Cum preparatele nu sînt suficient de purificate pentru a permite determinarea gravimetrică corectă a activității lor, potența unui preparat se stabilește biologic, în unități cu efect anticoagulant. Unitatea internațională este definită ca 1/130 mg din sarea de sodiu uscată a heparinei pure din plămînul de bou.

În mod curent se utilizează heparina sodică, ce conține 100 u. de activitate anticoagulantă pe mg. Este o pulbere albă sau slab colorată, amorfă, hidrosolubilă. De obicei se dă în folosință în fiole sau flacoane cu soluție apoasă sterilă, în concentrații de 1 000, 5 000, 10 000 sau 20 000 u/ml. Există preparate de depozit foarte active, injectabile intramuscular sau în straturile subcutane profunde, conținînd 20 000 u/ml. Heparina calcică, mai greu resorbabilă pe cale subcutană, permite o acțiune mai îndelungată a unei doze unice. În vederea extinderii heparinoterapiei pe cale orală, s-a realizat preparatul heparină-lipocaică. Administrată perlingual, această substanță are însă o absorbție inegală nerealizînd concentrații suficiente în sînge și eficacitatea sa rămîne neconcludentă.

Deoarece heparina este inactivă pe cale digestivă, administrarea sa se face parenteral. Injectată i.v., efectul este prompt (după cîteva minute), dar de scurtă durată. O doză de 50 mg (5 000 u) întreține o acțiune anticoagulantă de 2—3 ore în medie. În general, în situații similare, există diferențe mici de la individ la individ, dar deosebirile pot fi mari, în funcție de diverse tare viscerale. Heparina dispare rapid din circulație datorită distrugerii (prin heparinază), eliminării (moderată și în raport cu doza) prin urină și stocării în sistemul reticulohistiocitar. Eliminarea prin urină atît a heparinei, cît și a produsului său de depolimerizare (inactiv)— uroheparina— conferă urinei proprietățile de colorare metacromatică. Heparina nu traversează bariera placentară și nu are deci efecte asupra coagulabilității sîngelui fetal.

Rezultă din aceste proprietăți ale heparinei pe de o parte avantajele pe care le are pentru inhibarea coagulării in vivo în situații ce necesită o acțiune rapidă și de scurtă durată (de exemplu o circulație extracorporeală), pe de alta însă, servitutea unor injecții repetate frecvent sau unei administrări „picătură cu picătură", în cazurile în care se urmărește o prelungire a efectului. Soluțiile depozit intramusculare, heparinatul de calciu subcutanat sau chiar și heparinatul de sodiu diluat cu ser fiziologic și administrat subcutan, pot să mențină o hipocoagulabilitate constantă (se repetă cel mult la 12 ore o dată).

Acțiunea anticoagulantă a heparinei nu corespunde în totalitate dozei injectate, o parte difuzează în spațiul extravascular, cuplîndu-se cu anumite fracțiuni ale proteinelor plasmatice, sau este neutralizată de acțiunea antiheparinică specifică a factorului plachetar. De aici nevoia injectării inițiale a

Scanned with OKEN Scanner

unei doze de încărcare, ce urmează să fie întreținută prin doze ulterioare mai reduse.

Pentru a întreține efectul anticoagulant al heparinei, după o doză intravenoasă de 50 mg (5 000 u.) se încearcă de preferință să se mențină o concentrație sanguină constantă continuînd injecțiile intravenoase intermitente, cu 50 mg la 4 ore, sau la 6 ore cîte 75 mg, ori instaurînd o perfuzie continuă cu 200—300 mg într-un litru de ser fiziologic sau glucozat 5% în 24 ore. Heparina depozit, administrată intramuscular — în afară de faptul că riscă formarea unor hematoame profunde — nu durează mai mult de 12 ore, decît în cantități mari, care pot produce efecte puternice anticoagulante, nedorite, în primele ore. Preparatul sodic injectat subcutan, ca și heparinatul de calciu, datorită unei absorbții prelungite și cu o viteză uniformă, reduce necesitatea injecțiilor frecvente, prelungind pînă la 12 ore distanța dintre ele și aceasta fără riscurile unor scăderi bruște ale coagulării prin concentrații inițiale mari. Heparinatul de calciu permite chiar tratamente prelungite, mai lungi eventual decît 10 zile.

Heparina previne coagularea sîngelui atît in vitro, cît și in vivo. Dozele terapeutice prelungesc timpul de coagulare, dar nu-l influențează pe cel de sîngerare. Ea intervine în mecanismul fiziologic al coagulării, fără a diminua cantitatea de factori plasmatici implicați în acest proces. Datorită acestui fapt, potențialul coagulant este total recuperat imediat ce efectul său blocant a încetat.

Acțiunea heparinei se exercită la trei niveluri: 1. previne intervenția catalizantă a trombinei în procesul de convertire a fibrinogenului în fibrină; 2. încetinește conversia protrombinei în trombină; 3. este un stabilizator plachetar, împiedicînd aglutinarea și dezintegrarea acestor elemente. Prin primele două mecanisme influențează formarea trombului fibrinos, oprind deci progresarea cheagului; prin cel de-al treilea, opunîndu-se distrugerii plachetelor și liberării de tromboplastinogen, stînjenește formarea trombului plachetar.

În afara acțiunii sale anticoagulante, heparina facilitează și tromboliza. Activînd lipoproteinlipaza, contribuie la procesul de clarificare a plasmei lipemice — are cu alte cuvinte o acțiune antichilomicronică—și duce în ultimă instanță la o scădere a β-lipoproteinelor serice. Începînd încă de la 36 de ore după injecție, sub efectul său, crește excreția de Na^+ și retenția de K^+, se pare ca urmare a unui hiperaldosteronism secundar. După tratamente îndelungate, de peste șase luni, pot apărea procese de osteoporoză, legate de o scădere a calciului ionizabil din sînge. Utilizarea unor preparate mai mult sau mai puțin incomplet purificate declanșează uneori reacții alergice. În general însă efectele adverse sînt rare. Mai obișnuit este un prurit plantar după o săptămînă sau mai mult de tratament și trombopenie după hemodializă.

Ceea ce se poate produce însă în cursul heparinoterapiei sînt hemoragiile prin supradozare sau prin potențializarea unei anomalii preexistente a coagulării. Pot să apară astfel hemoragii în peritoneu, pericard, pleură, articulații, sistemul nervos central, hematoame subperitoneale, ale tecii drepților abdominali, purpură, echimoze etc. Ca accident mai grav, s-a descris o necroză buloasă cutană.

Posibilitatea apariției unor hemoragii impune supravegherea rezultatelor tratamentului. Acțiunea anticoagulantă a heparinei poate fi controlată prin testele de coagulabilitate globală: timpul de coagulare a sîngelui total (Lee-

White), timpul de coagulare a plasmei recalcifiate (Howell), testul de toleranţă la heparină in vitro şi trombelastogramă. Heparinemia circulantă poate fi apreciată după alungirea timpului de trombină. Pentru a obţine un efect terapeutic, timpul Howell trebuie să fie lungit de 2—3 ori faţă de normal. O lungire mai mare de 4 ori faţă de martor denotă o hipocoagulabilitate periculoasă.

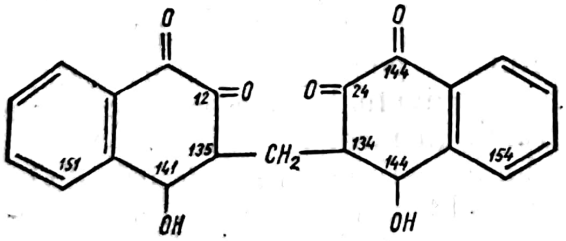
În caz de supradozare a heparinei antidotul constă în injectarea i.v. lentă a unei soluţii diluate de sulfat de protamină, în doză echivalentă cantităţii de heparină injectată în prealabil miligram la miligram.

În mod practic însă, efectul de scurtă durată al heparinei nu pune în mod obişnuit problema riscurilor hemoragice şi controlul terapeuticii este relativ mult mai puţin riguros decît cel necesar în tratamentul cu derivaţi cumarinici. Dar din acelaşi motiv, heparina nu este drogul adecvat unui tratament susţinut, de lungă durată. Preţul ridicat al substanţei nu este nici el un dezavantaj lipsit de importanţă.

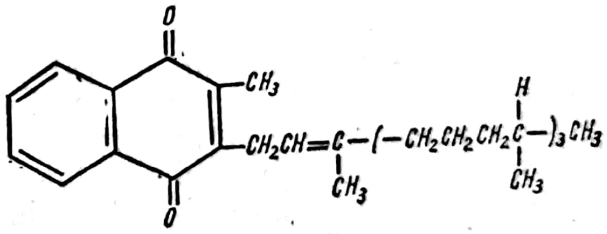
Heparina este contraindicată în cazul unor tendinţe manifeste hemoragice (hemofilie, purpură, insuficienţă hepatică, hemoragii postoperatorii etc.), suspiciune de hemoragie intracraniană, leziuni ulceroase inaccesibile (mai ales ale tubului digestiv), iminenţă de avort, endocardită bacteriană, sensibilizare la heparină şi stări de şoc.

10.1.2. DERIVAŢII CUMARINICI ŞI INANDIONICI

Aceste droguri împiedică sinteza complexului protrombinic, acţionînd ca antivitamine K. Grupa lor este reprezentată prin foarte numeroşi compuşi chimici, derivaţi ai cumarinei, sau substanţei înrudite, fenindiona. Capul de serie a fost bishidroxicumarina (dicumarol). Această substanţă a fost recunoscută ca principiul activ al produsului toxic din trifoiul alterat, care provoacă o gravă boală hemoragică la vitele cornute.



Bishidroxicumarina (Dicumarol)



Vitamina K1

Dicumarolul se prezintă sub forma unei pulberi cristaline, incolore, relativ insolubile în apă şi solvenţi organici, dar formînd săruri solubile cu bazele tari. Cum însă aceste săruri sînt prea puternic alcaline, administrarea lor parenterală practic nu este posibilă. Pornind de la dicumarol, s-au sintetizat şi experimentat nenumăraţi derivaţi cu proprietăţi anticoagulante. Complexul structural indispensabil activităţii anticoagulante depinde de integritatea radicalului 4-hidroxicumarinic, cu poziţia 3 substituită printr-un radical carbonic, sau un atom de hidrogen. Asemănarea de structură chimică dintre vitamina K şi 4-hidroxicumarină lasă să se presupună că mecanismul de acţiune a cumarinicelor este un mecanism de competiţie între aceste substanţe şi utilizarea hepatică a vitaminei K pentru sinteza protrombinei. Într-adevăr,

Scanned with OKEN Scanner

grupul 2-metil-1, 4-naftochinonă al vitaminei K_1 se crede că este grupul prostetic al unei enzime care, împreună cu o apoenzimă, produce protrombina, enzima activă. Compușii cumarinici se unesc cu apoenzima, astfel încît acționează ca o antivitamină K. Cum acțiunea este reversibilă, vitamina K în exces poate înlocui antivitamina și restaura procesul normal al coagulării.

Dicumarolul, spre deosebire de heparină, este activ pe cale bucală. Absorbția sa gastro-intestinală însă este lentă, parțială și inegală, în funcție probabil în mare parte de hidrosolubilitatea diferită la pH-urile variabile ale conținutului intestinal. Absorbția, metabolismul intermediar și cu ele efectele drogului se deosebesc foarte mult de la bolnav la bolnav. Substanța este lent degradată în organism, grație acțiunii enzimelor microzomilor celulelor parenchimatoase hepatice. La sfîrșitul unei succesiuni de procese de N-dealkilare, clivări ale esterilor, hidroxilări, desaminări și glucuronoconjugări, rezultă o serie de produse încă neidentificabile. O mare parte din medicament este fixat de albuminele plasmatice și doar o cantitate extrem de mică rămîne liberă în sînge. Excreția renală este minimă.

Viteza de transformare a produsului variază mult de la individ la individ, dar este aproape constantă la aceeași persoană. Dozele mici sînt metabolizate mai repede decît cele mari. Dicumarolul (substanță cu moleculă mică) străbate cu ușurință bariera placentară, ceea ce face ca nou-născuții ai unor mame, care au primit asemenea droguri în doză terapeutică, să aibă un nivel scăzut protrombinic și să prezinte riscul unor grave hemoragii. El este de asemenea secretat cu laptele, de unde rezultă același pericol pentru sugari și necesitatea prevenirii hemoragiilor prin administrare de vitamina K la copiii ale căror mame sînt supuse unui tratament anticoagulant.

Dicumarolul influențează coagularea sîngelui deprimînd protrombina, proconvertina și factorii Christmas și Stuart-Prower. Proaccelerina, fibrinogenul, plachetele și indicele lor de adezivitate nu sînt afectate și nici funcțiile hepatice neimplicate în procesul coagulării. Efectele dicumarolului asupra coagulării nu devin manifeste atît timp cît rezervele de protrombină și alți factori coagulanți nu au fost epuizate. Această perioadă de latență ține 1—3 zile. Drogul este depozitat în ficat și efectul său poate persista mult după încetarea tratamentului. Există mari variații individuale în ceea ce privește această persistență a acțiunii medicamentului. În medie, ea ține 3—8 zile. Datorită variabilității mari a metabolismului cumarinicelor la diferiți indivizi și ușurinței cu care mecanismul de sintetizare al trombinei poate fi alterat de diferite influențe, nu este posibilă ghidarea tratamentului după concentrațiile plasmatice ale drogului. De aceea, schemele fixe de dozare a medicamentului sînt riscante și este absolut necesar să se regleze cantitățile utile de drog prin determinări frecvente — la început zilnice — ale timpului de protrombină.

Pentru a determina posologia, trebuie să se țină seama de vîrstă (în general cantitățile necesare la bătrîni sînt mai mici), de greutatea individului, de alterarea stării generale (debilitații și cașecticii fiind mai sensibili la efectele hipoprotrombinizante ale cumarinicelor), de tare viscerale eventuale (boli hepatice în primul rînd, boli renale, hipertensiune arterială, alcoolism etc.), de aportul alimentar în vitamina K, de existența unor tulburări intestinale, de stări infecțioase concomitente și de sinergisme medicamentoase. Astfel, corticoizii, barbituricele, tranchilizantele diminuă acțiunea anticoagulantă, influențînd se pare enzimele care intervin în metabolismul drogului. Salicilații, fenilbutazona, hipocholesterolemiantele, din contră cresc acțiunea cuma-

Scanned with OKEN Scanner

rinicelor. Chinidina le potențează efectul influențînd protrombinogeneza hepatică. Antibioticele cu spectru larg (tetraciclina, ampicilina), distrugînd flora intestinală și reducînd producerea de vitamină K, sporesc și ele acțiunea anticoagulantă. La rîndul lor, cumarinicele cresc efectul hipoglicemiant al tolbutamidei, inhibînd conversia acesteia în carboxitolbutamidă în ficat.

Avînd în vedere această mare variabilitate a reactivității diferiților indivizi și în diverse împrejurări, *dozarea anticoagulantelor este o problemă individuală*. Cantitatea utilă pentru obținerea efectului dorit trebuie stabilită prin tatonare. Indicele reușitei este atingerea unei concentrații protrombinice de 25—30% din normal (timp de protrombină Quick = 20—25″ pentru un martor de 12—13″). Pentru dicumarol, o doză inițială de 200—300 mg necesită 48—96 ore spre a determina efecte maxime. Odată atins un nivel protrombinic de 25%, el poate fi întreținut cu doze suplimentare zilnice de 50—200 mg. Dar aceasta presupune în mod obligatoriu controale frecvente ale timpului de protrombină.

Efectele cumarinice sînt apreciate pe de o parte prin teste de coagulare globale (Lee-White, Howell, toleranța la heparină in vitro, trombelastograma), pe de alta prin determinarea activității complexului protrombinic (timpul Quick) sau trombotestul Owren. Practica curentă se limitează la măsurarea timpului de protrombină Quick, satisfăcător pentru urmărirea sistematică a rezultatelor unui tratament anticoagulant.

Cînd nu se iau măsuri suficiente pentru a menține concentrația protrombinică în limite sigure — ceea ce este în cazul dicumarolului dificil, avînd în vedere instalarea lentă a acțiunii sale și persistența sa — pot să apară, ca efecte adverse de gravitate variată, hemoragii. Sîngerarea se poate produce în orice regiune, dar de cele mai multe ori interesează mucoasele, pielea și viscerele. Deseori ea se limitează la căile urinare, putîndu-se manifesta atît sub forma unei hematurii microscopice, cît și a uneia masive, unice. La femei se pot produce metroragii. Hemoragiile cerebrale, din fericire rare, survin însă relativ mai des în accidentele cerebrale embolice ale bolnavilor cu endocardită bacteriană, ceea ce face din această boală o contraindicație pentru tratamentul anticoagulant.

Medicația cumarinică nu afectează însă alte funcții ale ficatului în afara protrombinogenezei și nu provoacă alte leziuni, chiar după un tratament de mai mulți ani.

Hemoragiile rezultate din supradozaj pot fi tratate prompt prin transfuzii de sînge sau plasmă, care să contrabalanseze deficitul de factori de coagulare. Administrarea de vitamina K liposolubilă are un efect prea lent pentru a prezenta un beneficiu în prevenirea accidentelor hemoragice din cursul tratamentului anticoagulant. Nivelul protrombinic are nevoie în acest caz de 1—3 zile pînă să-și revină la normal. Produșii sintetici injectabili intravenos intervin însă destul de prompt.

Introducerea dicumarolului în terapeutică a dat posibilitatea efectuării unui tratament anticoagulant lent, susținut, de durată lungă, pe cale orală și totodată ieftin. Dar latența sa, inegalitatea efectelor, cu marile variații individuale, dificultatea menținerii unei concentrații constante în organism și a unei acțiuni uniforme, justifică încercarea de a-l înlocui cu alte substanțe derivate, fiecare căutînd să corecteze cît mai multe dintre dezavantajele sale. Numărul acestor derivați este foarte mare. Puțini dintre ei s-au dovedit

Scanned with OKEN Scanner

utili în medicină: etilbiscumacetatul (Tromexan, Pelentan), ciclocumarolul (Cumopiran, Metopiranorină), fenilpropilhidroxicumarina (Liquemar, Marcumar), acenocumarolul (Sintrom, Sincumar, Trombostop), warfarina (Cumadin, Athrombin K). Ţinînd seama de modul lor de acţiune, îi putem grupa în trei tipuri: 1. droguri cu acţiune antivitaminică K instalată rapid şi cu scurtă durată (tip Tromexan); 2. droguri cu acţiune întîrziată şi prelungită (tip Dicumarol), care am văzut că sînt mai dificil de administrat şi 3. intermediare (tip Sintrom).

Etilbiscumacetatul (Tromexan, Pelentan), reprezentantul primului grup, acţionează mai rapid ca dicumarolul, fiind absorbit de îndată şi aproape complet din tractul digestiv. Drogul este depozitat în ficat şi efectele sale sînt trecătoare, fiind repede metabolizat. Timpul de protrombină revine la normal cam după 36—60 de ore de la oprirea medicaţiei, Avantajului unei acţiuni rapide şi lipsei efectelor cumulative, se opun însă consecinţele imprevizibile ale unei metabolizări cu mari variaţii individuale. Dozele mici sînt degradate mult mai rapid decît cele mari şi se poate ca o doză unică zilnică să realizeze concentraţii plasmatice decelabile numai cîteva ore. Stabilirea dozei iniţiale este de aceea dificilă şi în cursul tatonărilor pentru ajustarea dozei de întreţinere pot surveni adesea modificări bruşte şi neaşteptate ale timpului de protrombină.

Produsul se găseşte în tablete de 300 mg. Pentru obţinerea unui nivel protrombinic terapeutic de 25—30% la omul adult, se administrează în prima zi 2—4 comprimate o dată sau la intervale, în 2—3 prize; în ziua aII-a 1—2 tablete; pentru întreţinere, în general 1—1,5 tabletă pe zi. Doza optimă pentru instalarea şi menţinerea unui efect terapeutic, fără riscul unei hemoragii este însă o problemă individuală, care necesită controlul zilnic al timpului de protrombină. În orice caz însă, între dozele succesive nu trebuie să se lase să treacă mai mult de 24 de ore.

Incidentele şi accidentele tratamentului cu Tromexan, similare cu cele provocate de Dicumarol, par totuşi mai rare. Există însă uneori o intoleranţă digestivă, cu crampe abdominale şi greaţă. Particularităţile de acţiune ale drogului îi pot conferi unele avantaje în măsurile profilactice de scurtă durată ale trombozei (în chirurgie sau obstetrică).

Ciclocumarolul (Cumopiran) ca şi *fenilpropilhidroxicumarina (Fenprocumon)* sînt medicamente care, contrar Tromexanului şi analog Dicumarolului, au o perioadă de latenţă lungă.

Ciclocumarolul, la cantităţi egale, este de două ori mai activ decît Dicumarolul. Reducerea maximă a timpului de protrombină are loc la 24—36 ore, iar efectul anticoagulant poate persista peste 9 zile după întreruperea medicaţiei. Doza iniţială este 100—200 mg, iar cea de întreţinere de 12,5—50 mg la 1—4 zile, sub controlul timpului de protrombină. Avantajul drogului constă în fluctuaţii mai puţin marcate ale timpului de protrombină în cursul unui tratament continuu. Deci utilitate în terapia de lungă durată. Ciclocumarolul — ca şi Tromexanul — este mai puţin utilizat în prezent.

Fenprocumonul, în doze terapeutice, are o acţiune anticoagulantă care începe de la 24 de ore, atinge efectul maxim în 48 de ore şi persistă 4—5 zile. Comparat cu Dicumarolul, este un medicament mai prompt şi mai persistent. Acţiunea sa este de 20 de ori mai mare pentru aceeaşi cantitate. Dozele indicate de Liquemar sau Mercurmar sînt 21 mg (7 tab.) în priză unică în ziua I-a,

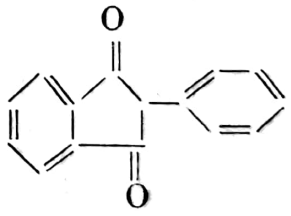
Scanned with OKEN Scanner

pentru întreţinere fiind suficiente de a II-a zi cîte 3 mg (1 tab.) pe zi, bineînţeles, ca şi pentru celelalte cumarinice, cu ajustări individuale, sub controlul timpului de protrombină, în vederea menţinerii unui nivel constant al acestuia.

Warfarina (Cumadina) este din punct de vedere chimic acetonilbenzilhidroxicumarina. Se utilizează ca raticid, iar în terapeutica anticoagulantă are avantajul unei maniabilităţi mai mari, datorită perioadei sale de latenţă intermediară între aceea a drogurilor din grupul Tromexanului şi acelea de tipul Dicumarolului. Concentraţia terapeutică se atinge de obicei în 24—36 de ore şi persistă 5—7 zile. Spre deosebire de celelalte substanţe cumarinice, insolubile în apă, warfarina este hidrosolubilă, astfel că poate fi administrată şi parenteral. Este o calitate utilă la bolnavii cu tulburări gastrointestinale. Doza iniţială (orală sau intravenos) este de 0,5 mg/kgcorp (în medie de obicei 25—30 mg), urmată a II-a zi de 5—10 mg. În ziua a III-a deci la 36—48 ore după doza iniţială — de regulă timpul de protrombină se găseşte la nivelul dorit. Pentru întreţinere sînt necesare doze de 2—10 mg/zi, cel mai des între 2,5—7,5 mg, dar bineînţeles, în funcţie de timpul de protrombină, cantitatea necesară poate să fie inferioară sau superioară limitelor menţionate. Controlul timpului de protrombină, zilnic la început, poate fi rărit ulterior la 2—3 ori pe săptămînă. Drogul este tabletat în doze de 2,5; 5; 7, 5; 10 şi 25 mg, iar fiolele cuprind 50 sau 75 mg.

Acenocumarolul (Sintrom, Sincumar, Trombostop) este o antivitamină K a cărei acţiune se instalează mai rapid decît la Dicumarol (1—2 zile) şi este de durată mai scurtă (48 ore). Face deci parte dintre anticoagulantele cu mod de acţiune intermediar între acesta şi Tromexan. Cantităţile eficiente sînt foarte mici. Medicamentul se găseşte în tablete de 4 mg (Sintrom) sau 2 mg (Trombostop). În medie se administrează 12—18 mg în primele 2 zile, apoi, ca doză de întreţinere, stabilită ca totdeauna sub controlul timpului de protrombină, între 2 şi 6 mg/zi.

Derivaţii inandionici, înrudiţi din punct de vedere al structurii chimice cu bishidroxicumarina, sînt similari şi în ceea ce priveşte modul de acţiune, utilitatea şi precauţiile necesare în timpul folosirii lor. În terapeutică s-au folosit anisindiona (Miradon), difenadiona (Dipaxin) şi, în primul rînd, fenindadiona sau fenindiona (Atrombin, Danilon, Hedulin, Pindione).


Fenindiona

Fenindiona este mai potentă ca dicumarolul şi dată pe gură este rapid şi complet absorbită. Timpul de instalare a acţiunii sale este mult mai scurt decît la dicumarol, dar mai lung decît la Tromexan. Efectul complet este atins în 1—2 zile şi durează cam 24 de ore. Fenindiona produce o colorare roşiatică a urinii alcaline, datorită unui metabolit al său. S-a crezut că acest fapt este lipsit de importanţă, dar ulterior s-a constatat o incidenţă mai mare de leziuni renale după tratamente prelungite. După o perioadă mai lungă — în medie de peste 25 de zile de administrare a drogului — s-au semnalat de asemenea: hepatită însoţită de manifestări toxice, rash-uri cutane, diaree, febră şi — mai rar — agranulocitoză, eozinofilie, trombopenie, adenopatii, stomatită, tulburări vizuale, căderea părului, gangrenă a sînilor. Aceste tulburări, la persoane sensibile, pot apărea uneori chiar din prima zi. De cele mai multe ori,

cînd survin, se instalează progresiv, după 6 săptămîni şi febra precede de regulă celelalte accidente. Supraveghind curba termică, examinînd periodic sîngele, funcţiile hepatice şi renale, aceste accidente pot fi prevenite. Suprimînd drogul, ameliorarea este rapidă.

Fenindiona, produsă în tablete de 50 mg, se administrează într-o doză iniţială de 200—250 mg, urmată de 100 mg în dimineaţa următoare. Odată atins nivelul protrombinic dorit, întreţinerea efectului se face cu 1/2—2 tablete pe zi (în mod obişnuit 1—1,5). În continuarea tratamentului trebuie evitată confundarea colorării roşietice-portocalii a urinei, prin metabolitul specific al medicamentului, cu o hematurie.

Luînd măsuri de precauţie mai numeroase, fenindiona are asupra dicumarolului avantajul unei acţiuni mai uniforme, mai rapide şi mai scurte ca durată. Spre deosebire de fenindionă, difenadiona (Dipaxin) este un derivat inandionic cu acţiune deprimantă prelungită a coagulării.

Tabelul 10.1

Anticoagulantele orale
(Obligatorie dozarea individuală, sub determinarea timpului de protrombină)

Anticoagulantul	latenţă (ore)	persistenţă (zile)	doza iniţială (mg)	doza întreţinere (mg)
Bishidroxicumarina (Dicumarol)	48—96	4—7	200—300	50—200
Ciclocumarol (Cumopiram)	24—36	9—14	100—200	12,5—50
Fenprocumon (Liquemar, Marcumar)	24—48	4—5	21	3
Warfarin (Cumadin)	24—36	5—7	25—50	2—10
Fenindiona (Pindione, Hedulin)	24—48	1—2	200—250	25—100
Acenocumarol (Sintrom, Trombostop)	24—48	2	12—18	2—6
Biscumacetat (Tromexan)	18—36	1 1/2—3	600—1500	300—600

În tratamentul anticoagulant, cele două mari grupe de substanţe pe care le utilizăm, heparina şi antivitaminele K, se completează reciproc. Heparina este utilă atunci cînd sîntem siliţi să intervenim rapid; cumarinicele, cînd tratamentul anticoagulant este necesar să fie prelungit timp îndelungat. De multe ori începem tratamentul cu heparină, continuîndu-l apoi (per os) cu antivitamine K. În utilizarea acestora este bine să se recurgă la preparatul cu care sîntem obişnuiţi. Este de dorit însă să se poată manevra cu competenţă două droguri: unul mai prompt şi cu efect mai puţin prelungit (de preferat acenocumarolul), altul mai stabil, de pildă warfarina. Pentru toate antivitaminele K, tratamentul impune o strictă şi continuă urmărire a timpului de protrombină, cu ajustare individuală a drogului, prin tatonare.

Un anticoagulant ideal, care să întrunească toate deziderateie — şi eficienţă, şi promptitudine în acţiune, şi lipsa unor fenomene cumulative sau adverse, şi o maniabilitate uşoară cu un control simplu, şi suspendare rapidă a efectelor odată cu întreruperea tratamentului, la care să se adauge şi un preţ redus — nu există încă.

Scanned with OKEN Scanner

10.2. DIRIJAREA TRATAMENTULUI ANTICOAGULANT

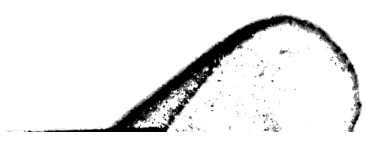
Începerea unui tratament anticoagulant trebuie să fie totdeauna rezultatul aprecierii echilibrului între indicațiile date de starea patologică și bilanțul eventualelor contraindicații.

Avînd în vedere timpul de latență al terapiei cu antivitamine K, tratamentul anticoagulant începe de obicei cu heparina, substanță activă imediat ce pătrunde în circulație. În general, heparinizarea durează 3—6 zile, fiind înlocuită apoi cu antivitamine K, mai ușor maniabile în tratamentul de lungă durată. Pentru a avea un efect anticoagulant continuu, cele două droguri se suprapun timp de 48 de ore. Posologia lor este aceeași ca și atunci cînd se utilizează izolat, dar supravegherea biologică este mai delicată, recoltarea sîngelui fiind necesar să se facă cît mai tardiv după injectarea de heparină. Controlul timpului de protrombină pentru stabilirea efectului dicumarinicelor începe la 48 ore. Doza terapeutică o indică atingerea unui indice protrombinic de 25—30%.

În continuare, tratamentul este urmat în conformitate cu dinamica anticoagulantului ales și cum dozarea este o problemă individuală, este mult mai bine ca medicul să fie familiarizat cu unul, maximum două anticoagulante, pe care să le poată manevra cu ușurință, decît să varieze drogul. Controlul eficacității trebuie în principiu să ne informeze asupra scăderii factorului VII (proconvertina), factorului IX (Christmas), factorului X (Stuart-Prower) și factorului II (protrombina). Aceasta din urmă este ultima care scade și se pune problema în ce măsură, în cadrul unor valori normale ale timpului de protrombină, poate coborî la niveluri primejdioase unul dintre ceilalți factori la care testele care apreciază activitatea protrombinică sînt insensibile. Practic, astfel de modificări nedorite nu există cu metoda într-un timp Quick, atît timp cît este efectuată corect și timpul de protrombină nu depășește 20—25" pentru un martor de 12—13".

Atît inițierea, cît și menținerea dozei terapeutice cere o cunoaștere a drogului. Atitudini ambigue, printr-o posologie neadecvată, cumulează riscurile terapeuticii cu lipsa avantajului ei. Cînd efectul dorit nu se constată după 48 de ore, este preferabil să se administreze o doză suplimentară, decît să se crească ușor doza de întreținere. Cînd timpul de protrombină este prea lung, de asemenea trebuie redusă o doză, evitînd schimbările zilnice ale dozei de întreținere, precum și oprirea completă a tratamentului în cazul în care nu există riscuri nete de hemoragie. Schimbări prea frecvente ale dozelor în raport cu modificări minore ale timpului de protrombină pot duce fie la dozări ineficiente, fie, din contră, la hemoragii. Atunci cînd timpul de protrombină a fost menținut constant timp îndelungat, o modificare a dozării pe baza unei singure determinări de laborator în general va fi evitată. În cursul tratamentului însă se va supraveghea eventualitatea unor erori din partea bolnavului în ingerarea dozelor prescrise, precum și modificarea regimului alimentar sau ritmului scaunului.

Bolnavul trebuie educat în sensul strictei îndepliniri a indicațiilor date, cu respectarea matematică a dozelor. Este util să i se stabilească un carnet de supraveghere, în care să figureze rezultatele și datele controalelor biologice, precum și ajustările dozelor și care să se găsească în permanență asupra sa, pentru a preveni medicul ce nu îl cunoaște și îi dă asistență în cazul unui even-



tual accident sau urgență. Controlul biologic este bine să se facă în același laborator, pe cît posibil în condiții uniforme.

Supravegherea de lungă durată este bine să asocieze un test de coagulare globală (Howell) cu un test analitic (timpul de protrombină), după care se poate recurge numai la testul analitic. Dacă la începutul tratamentului determinările sînt necesare la 1—2 zile, odată atinse valori stabile, controlul poate fi efectuat — în funcție și de drogul utilizat — la 1—2 săptămîni și chiar la 4 săptămîni în tratamentele de lungă durată. Recoltările este bine să se facă la același interval de la ultima priză medicamentoasă.

Abandonarea tratamentului se face în principiu doar cînd au dispărut condițiile ce au impus începerea sa, ceea ce înseamnă deci uneori un tratament de lungă durată sau chiar perpetuu. Practic, întreruperea dictează riscurile terapiei.

Cel mai important risc al tratamentului cu anticoagulante sînt hemoragiile. Ele pot fi prevenite în principiu printr-o corectă supraveghere a bolnavilor, cu *cercetarea frecventă a timpului de protrombină*, care este *o condiție obligatorie, în afara căreia un tratament anticoagulant nu este permis să fie efectuat.* O supraveghere apropiată clinică poate să ne prevină asupra posibilităților unor hemoragii mai importante, astfel încît prin suprimarea drogului sau administrarea de vitamina K să oprim consecințele nedorite. Vom ține astfel seama de producerea unor echimoze la traumatisme minore, de sîngerări ale gingiilor la spălarea pe dinți, de sîngerări la bărbierit și mai ales de hematurie, unul dintre semnele precoce ale supradozării anticoagulantelor. Alte hemoragii, ca cele gastrointestinale, epistaxisul sau hemoptizia reprezintă deja semne nete de supradozare. Localizarea hemoragiei poate fi determinată de eventuale leziuni anterioare, de pildă un vechi ulcer duodenal. De aceea o hemoragie neașteptată, la un timp de protrombină normal, trebuie să ne stimuleze să cercetăm o eventuală leziune organică latentă (adenom de prostată, neoplasm renal sau vezical în cazul unei hemtaurii; hemoroizi sau neoplasm rectal în cazul unei rectoragii). Astfel de sîngerări, chiar cînd au o cauză benignă, pot împiedica un tratament susținut. Hemoptiziile se pot produce după pneumopatii, după un edem pulmonar recent. O pericardită benignă nespecifică, confundată din cauza sindromului său dureros cu un accident coronarian acut, poate sub tratamentul anticoagulant să dea un hemopericard cu tamponadă cardiacă. Puncția pericardică agravează această situație. Bineînțeles că orice intervenție chirurgicală minoră — extracție dentară de pildă — poate fi o sursă de sîngerare importantă. O intervenție chirurgicală majoră impune o întrerupere a tratamentului anticoagulant.

Ori de cîte ori există o tendință la sîngerare, este necesar să se scadă nivelul anticoagulantelor la o concentrație mai mică, întrerupînd medicația 1—2 zile, după specificul drogului utilizat și controlînd timpul de protrombină. Dacă însă sîngerarea este masivă, este nevoie să se administreze vitamina K. O hemoragie poate fi controlată cu 10—25 mg vitamina K sintetică (Fitomenadiona) intravenos, în 15—30′. În 4—12 ore protrombinemia poate atinge nivelul securității, iar în 8—24 ore ajunge la normal. Transfuzia de sînge este necesară numai în cazul pierderilor mari de sînge. Hemoragiile minore sau simpla tendință de sîngerare sînt ușor de stăpînit cu 2,5—10 mg vitamina K în injecție subcutanată. Readucerea timpului de protrombină la normal cu vitamina K are dezavantajul că face bolnavul refractar pentru cîteva zile la tratamentul anticoagulant.

Scanned with OKEN Scanner

O întrerupere bruscă a tratamentului anticoagulant oral, mai ales cînd motivul acesteia a fost o sîngerare, se pare că este urmată de o stare de hipercoagulabilitate timp de cîteva zile sau săptămîni. Este o situaţie care favorizează instalarea unor tromboze recurente, cu infarct miocardic şi alte complicaţii. De aceea oprirea unui tratament anticoagulant este recomandabil să se facă treptat, lăsînd timpul de protrombină să revină gradat la normal.

10.3. TRATAMENTUL ANTICOAGULANT ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Medicaţia anticoagulantă este indicată în principiu în profilaxia şi tratamentul coagulărilor intravasculare, în ocluzia embolică şi trombotică acută a arterelor periferice, în tromboflebită şi în tromboembolismul pulmonar, situaţii în care chiar dacă nu afectează trombii formaţi, împiedică extinderea şi permite dizolvarea lor prin procesele naturale fibrinolitice.

10.3.1. INFARCTUL MIOCARDIC

Sînt peste 30 de ani de cînd anticoagulantele au fost introduse în tratamentul trombozelor arteriale din cursul procesului ateromatos şi în combaterea consecinţelor lor ischemice, fără ca să existe încă pînă astăzi un consens unanim în ceea ce priveşte beneficiul real al utilizării lor. Confuziile în aprecierea rezultatelor tratamentului anticoagulant se datoresc condiţiilor inevitabil neomogene ale aplicării sale. Dinamica procesului trombotic nu este aceeaşi în cursul tromboembolismului venos, al celui arterial sau al celui intracardiac şi cu atît mai puţin în infinit de variata lor asociaţie cu eventuale infecţii, traume accidentale sau chirurgicale, momente obstetricale, stază sanguină, cancer, factori de teren, asociaţii medicamentoase etc., mai ales dacă ţinem seama că la rîndul lor fiecare din aceste situaţii poate prezenta o gamă largă evolutivă, de la acut la cronic. Or, numeroase studii pe care se sprijină cunoştinţele noastre sînt efectuate pe baza unor protocoale neunitare, tehnicile de urmărire a rezultatelor diferă, iar dozările nu sînt totdeauna adecvate. În aceste condiţii bine înţeles că nu există un control cert al efectului terapeutic şi evoluţia globală a unor cazuri necomparabile în cursul utilizării unui medicament nu este suficientă pentru a certifica necesitatea acestuia.

De aceea şi astăzi, cu toate încercările de obiectivare a cercetărilor şi de standardizare a criteriilor de apreciere a rezultatelor, cu tot numărul extrem de mare de observaţii acumulate, cel puţin problema combaterii trombozei intravasculare — utilitatea tratamentului cu anticoagulante în ameliorarea evoluţiei infarctului miocardic — poate fi argumentată cu aceeaşi seriozitate şi într-un sens şi într-altul. Putem să apreciem că interpretarea comparativă statistică a unor loturi diferite nu va fi nici pe viitor mai exactă prin supravegherea infarctelor miocardice în unităţi de terapie intensivă, în care interferenţa unor droguri utilizate de urgenţă modifică în mod imprevizibil atît calitativ, cît şi cantitativ efectul drogurilor anticoagulante.

Administrarea anticoagulantelor în infarctul miocardic este justificată pe baza următoarelor argumente: 1. probabilitatea diminuării riscului trombozei atît timp cît coagulabilitatea sîngelui este scăzută; 2. observaţiile expe-

Scanned with OKEN Scanner

rimentale pe cîine, că formarea trombilor murali și extinderea trombozei coronare pot fi prevenite cu anticoagulante; 3. constatarea că mortalitatea în infarctul acut este produsă, în ultimă instanță, într-un procent semnificativ de cazuri, printr-o extindere a procesului de tromboză coronariană, prin formarea de trombi murali intracardiaci sau prin tromboză venoasă, cu embolie pulmonară consecutivă și presupunerea că aceste fenomene tromboembolice pot fi minimalizate grație tratamentului anticoagulant; 4. date statistice care arată o mortalitate mai mică și o reducere a accidentelor tromboembolice la pacienții tratați. Nici unul însă din aceste argumente fundamentale nu este complet concludent. Procesul de tromboză intravasculară este complex și are un mecanism de producere incert, fără a se putea demonstra influențarea sa de către substanțele cu acțiune de tip antivitamină K. Pe de altă parte, constatările experimentale nu pot fi transpuse în patologia umană. Într-adevăr, gradul de hipocoagulabilitate necesar prevenirii trombozei la animale nu se poate realiza la om. Tromboza arterială, spre deosebire de cea venoasă, depinde în primul rînd de adezivitatea și agregarea plachetară, dar rolul exact al acestei adezivități în tromboza coronariană nu este precis stabilit. De aceea nu există nici o metodologie exactă a influențării acestui fenomen la om de către substanțe active în această privință, ca warfarina și fenindiona. În aceste condiții, aprecierea utilității tratamentului cu anticoagulante în infarctul miocardic se sprijină numai pe probe clinice, pe argumentele statisticilor care compară procentul mortalității și frecvența accidentelor tromboembolice pe loturi care au primit medicația anticoagulantă, cu loturi care nu au fost tratate. Or, rezultatele unor astfel de studii am văzut că sînt interpretabile și că trebuie să fie supuse unei critici riguroase.

Rapoartele majorității anchetelor pe scară largă indică încă de acum 20 de ani o diminuare globală a mortalității în cazul infarctelor miocardice tratate cu anticoagulante. Astfel, după un studiu comparativ al Societății Americane de Cardiologie efectuat pe 1 031 de cazuri, urmărite în 16 spitale în acea epocă, letalitatea se reduce de la 24 la 16%, iar dacă ne referim numai la decesele din cursul perioadei de eficiență a medicației anticoagulante, procentul la tratați este de 9,5 față de 17,4 la grupa de martori. Complicațiile tromboembolice în acest studiu comparativ au precedat moartea la 23% dintre bolnavii care au primit anticoagulante, față de 42% la cei netratați. Dacă luăm însă în considerare totalitatea cazurilor de tromboembolism, acestea au scăzut de la 22% la 7%. Analiza cazurilor necropsiate constată și ea o diferență și mai mare a complicațiilor embolice — 9 față de 41% — concomitent cu o reducere semnificativă a tromboflebitei și formării de trombi murali. Argumentul anatomopatologic este prețios, avînd în vedere faptul că fenomenele embolice scapă adesea observației clinice.

Numeroase studii sprijină cu bogate date statistice aceste observații. Nu mai puține sînt însă acelea care, printr-o interpretare mai critică a rezultatelor obținute, diminuă importanța tratamentului anticoagulant pînă la punctul în care se pune problema necesității sale. Astfel o anchetă largă, făcută la Copenhaga într-un spirit critic, arată mai tîrziu o diferență a mortalității mică (statistic nesemnificativă) între tratați și netratați (22 față de 25,4%). Mortalitatea mai mică a celor tratați nu poate fi atribuită exclusiv influențării trombozei coronariene. Un rol ce trebuie să fie luat însă în considerație în decesul bolnavilor îl are tromboembolismul în general și cel pulmonar în mod

Scanned with OKEN Scanner

special. Or, studiul menționat confirmă și el complicațiile tromboembolice la numai 15% dintre tratați față de 25% la martori. În aceeași serie, cercetările necroptice constată leziuni pulmonare tromboembolice la 4,8% în cazul celor care au primit medicamente anticoagulante, în timp ce la lotul de referință frecvența depășește 28%. Mortalitatea prin tromboembolism pulmonar s-a apreciat la 1,4% la tratați, în comparație cu 4% la cei fără tratament. Este important de asemenea faptul că studiile anatomopatologice au arătat că anticoagulantele reduc trombii murali, intracavitari și infarctele hemoragice ale miocardului și că nu agravează hemoragiile intimale coronariene. Aceleași studii demonstrează că anticoagulantele nu pot fi făcute responsabile de eventuale rupturi ventriculare sau hemopericard. Deci, terapia anticoagulantă, conform acestor studii critice, chiar dacă nu reduce obstrucția coronariană, nu agravează leziunea vasculară și poate fi utilă în măsura în care diminuă riscul tromboembolismului pulmonar. Această complicație de regulă fatală a infarctului miocardic are însă o frecventă mică și mijloacele actuale de terapie intensivă, cu combaterea eficientă a tulburărilor de ritm și reducerea timpului de imobilizare, o scad și mai mult. Beneficiului de importanță restrînsă a tratamentului anticoagulant i se opun riscurile sîngerărilor — este adevărat de obicei legate de o dozare incorectă a medicației — dar nu mai puțin importante prin aceasta.

Dacă nu ne referim însă la totalitatea bolnavilor cu infarct miocardic, ci doar la acei pe care Societatea Americană de Cardiologie îi consideră „good risk", adică pe acei care nu au mai avut în trecut un alt infarct, nu au o durere intratabilă, nu prezintă o stare de șoc, nu au un cord mult dilatat sau insuficiență cardiacă congestivă, nu prezintă ritm de galop, ori aritmii majore (flutter sau fibrilație atrială, tahicardie paroxistică ventriculară, sau bloc atrioventricular) și nici acidoză diabetică, sau alte motive care să predispună la tromboză, acești bolnavi au o mortalitate mică, în cadrul căreia riscurile unor accidente tromboembolice sînt atît de mici, încît sînt depășite de pericolul hemoragiilor unui tratament anticoagulant. Este adevărat că noțiunea de „good risk" este o noțiune criticabilă și că niciodată nu se poate prevedea cu certitudine care este infarctul care va evolua fără complicații și care este cel în care poate surveni o complicație gravă. Cu toate acestea însă se poate conchide împotriva tratamentului sistematic cu anticoagulante în cursul infarctului miocardic. În ceea ce privește diversele statistici care se referă numai la bolnavii „poor risk" sau care îi includ în proporții nedefinite, asocierea imprevizibilă a unor alte accidente evolutive ale infarctului miocardic le face neutilizabile în argumentarea tezei dezbătute. Într-adevăr, în gravitatea evoluției acestor bolnavi intervin mult mai mult decît tromboembolismul pulmonar alte complicații neinfluențate de tratamentul anticoagulant, ca aritmiile grave, șocul cardiogen, edemul pulmonar acut sau ruptura inimii. Tratarea corectă și la timp a cel puțin unora dintre aceste accidente, prevenirea lor prin supravegherea bolnavilor cu infarct în unitățile de terapie intensivă, posibilitatea consecutivă a unei mobilizări mai timpurii au adus o îmbunătățire a evoluției infarctului și în ceea ce privește riscul tromboembolismului. Se poate discuta însă, fără a avea posibilitatea de a o dovedi în prezent, dacă administrarea precoce a heparinei reduce eventual agregarea plachetelor, inhibînd astfel extinderea trombozei coronariene și consecințele anoxice ale șocului.

În concluzie, după toate aparențele, procesul de coagulare intraarterială dominat, ca mecanism de producere, de adezivitate și de agregarea plache-

Scanned with OKEN Scanner

tară, nu este influențat de terapia susținută cu antivitamine K. Evoluția infarctului miocardic ca atare nu beneficiază în urma acestui tratament. În măsura însă în care letalitatea din această boală este influențată de accidentele tromboembolice, avînd în vedere acțiunea anticoagulantelor asupra formării trombilor murali și proceselor flebotrombotice, se pot obține ameliorări ale evoluției bolii în aceste situații. Problema în această privință nu mai este aceea a eficacității sau ineficacității terapiei, ci a oportunității administrării drogurilor și definirii situațiilor în care sînt necesare, în funcție de echilibrul dintre beneficiul scontat și posibilele riscuri.

Tratamentul anticoagulant își are prin urmare o indicație în cursul infarctului miocardic acut la bolnavii îndelung imobilizați la pat, la cei cu procese flebotrombotice, la cei cu corduri mult dilatate, cu fibrilație atrială, în insuficiență cardiacă congestivă, îndelung tratați pentru aceasta și sub medicație diuretică, ținînd însă bineînțeles seama și de eventualele deficiențe funcționale hepatice sau renale mai frecvente la acești bolnavi și de asociațiile medicamentoase obligatorii.

Tratamentul de lungă durată este cel mai controversat și posibilitatea sa de a preveni infarctele recurente sau alte accidente tromboembolice, documentată de unele studii, nu rezistă de cele mai multe ori unei analize critice exigente a rezultatelor. Posibilitatea evoluției progresive a unui sindrom intermediar și a încheierii sale cu tabloul cert al unui infarct transmural după 1-2 săptămîni de tratament anticoagulant corect condus nu este un fapt excepțional. De aceea, în fața dificultăților tehnice ale unui tratament corect prelungit ani de zile, datorită servituților la care este supus bolnavul și riscurilor pe care le asumă, bilanțul dezavantajelor în general depășește beneficiul. De aceea, Societatea Română de Cardiologie, în consfătuirea pe care a dedicat-o infarctului miocardic în 1963, la Poiana-Brașov, a conchis în defavoarea tratamentului sistematic cu anticoagulante. Dificultățile unei corecte supravegheri de laborator a bolnavilor ne impun o atitudine reținută.

Această atitudine se referă totodată și la încercările de a „preveni" apariția unui infarct miocardic la anginoși cu indici mai mult sau mai puțin valabili de „iminență de infarct". Și în această privință argumentele pro sînt la fel de numeroase ca și cele contra. În orice caz, atunci cînd se începe un tratament profilactic, acesta nu se limitează la o perioadă scurtă, ori de cîte ori amenință un infarct, ci se prelungește în mod cronic. Beneficiul pe care l-ar avea însă un anginos cronic dintr-un tratament anticoagulant de durată nu poate fi dovedit, datorită enormei variabilități a mersului clinic al acestei situații și a duratei sale în timp.

10.3.2. TROMBOZA CEREBRALĂ

Sprijinindu-se pe aceleași principii criticabile, ca și cele care îndreptățesc combaterea trombozei coronariene, tratamentul anticoagulant de durată își are apărătorii săi în trombozele intraarteriale ale celorlalte sectoare ale economiei: circulația cerebrală, periferică, mezenterică și — cu atît mai mult — în cazul trombozelor succesive, la diverse niveluri, în cazul polisclerozilor.

Anticoagulantele sînt indicate în insuficiențele vasculare cerebrale trecătoare necarotidiene și carotidiene, atunci cînd intervenția chirurgicală nu se poate face sau este contraindicată. De asemenea în cazurile evolutive. Cînd

Scanned with OKEN Scanner

tulburările sînt submaximale, poate fi încercat, fără a exista motive speciale. În ramolismentele recente prin tromboză *in situ*, tratamentul anticoagulant este periculos, fiind susceptibil să transforme ramolismentul ischemic în hemoragic. La distanță după un ramolisment ischemic, este inutil.

Avantaje eventuale poate prezenta tratamentul numai în cazul insuficiențelor vasculare trecătoare, mai ales din teritoriul vertebro-bazilar. În aceste cazuri se începe cu heparină 50 mg intravenos la 4 ore, timp de 7-14 zile. După o săptămînă se încep antivitaminele K *per os* (warfarină — preferată pentru maniabilitatea sa — 30-60 mg prima zi și, după controlul timpului de protrombină; din a III-a zi doza de întreținere de 2,5-15 mg/zi). Controlul biologic se face zilnic la început, apoi de 2-3 ori pe spătămînă. Tratamentul continuă, sub menținerea timpului de protrombină la 20-30 mg%, timp de 5-6 luni, după care — în cazul unei evoluții bune — poate fi eventual suprimat. Dacă fenomenele ischemice cerebrale revin în timpul dicumarinicelor, se reia heparina, după ce ne asigurăm că nu este vorba de o hemoragie subdurală sau intracerebrală care să explice situația.

Tratamentul cu anticoagulante este contraindicat în vasculopatiile cerebrale:

1. cînd diagnosticul de tromboză cu insuficiență vasculară cerebrală trecătoare este incert;
2. cînd atacurile ischemice se produc la un hipertensiv, cît de ușor (valori peste 150/100 mm Hg chiar!), pentru că la această categorie de bolnavi este posibil să existe o leziune a vaselor mici, producînd un infarct mic — o „lacună" cu posibilitate de sîngerare la anticoagulante, dar care evoluează favorabil în mod spontan;
3. la bolnavii hemiplegici, sau cu pareze pur motorii;
4. la bolnavii cu un ictus pur senzorial, această situație, la fel ca și precedenta, fiind probabil consecința unei hipertensiuni arteriale;
5. în caz de amauroză unilaterală trecătoare.

10.3.3. TROMBOZE PERIFERICE

Anticoagulantele sînt utile în prevenirea și întîrzierea trombozelor intravasculare, mai ales în chirurgia vasculară, în ocluziile acute arteriale și venoase. În cursul ocluziilor arteriale acute, cu tendință la gangrenă, pentru preîntîmpinarea sau împiedicarea extinderii acesteia, sau în așteptarea și pregătirea actului operator, fiind necesară o acțiune anticoagulantă imediată, drogul de elecție este heparina. Instalarea imediată a efectului său și durata scurtă sînt factori de siguranță, care permit adaptarea promptă la necesitățile de urgență ce se pot ivi în orice moment. În cazurile care necesită o terapie prelungită ceva mai mult timp, heparina este înlocuită după 2-3 zile cu antivitaminele K pe cale orală, sub controlul timpului de protrombină.

În cursul degerăturilor, o heparinizare precoce și continuă este un mijloc de preîntîmpinare a trombozei și gangrenei.

Utilitatea terapiei continue, de lungă durată, cu anticoagulantele în vederea evitării consecințelor unui proces obstructiv arterial cronic evolutiv nu este însă dovedită.

Trombozele mezenterice pun aceleași probleme ca și cele periferice.

Scanned with OKEN Scanner

10.3.4. TROMBOFLEBITA ŞI FLEBOTROMBOZA

Anticoagulantele în tromboflebită au un efect prea mic asupra trombilor existenţi, dar previn cu certitudine propagarea lor, ceea ce este de primă importanţă în tratamentul flebitelor puerperale şi indică cu obligativitate aplicarea precoce a heparinoterapiei în aceste cazuri. Tratamentul de lungă durată este necesar atunci cînd tromboflebita se rezolvă încet sau atunci cînd apar embolii pulmonare după întreruperea heparinei. Durata tratamentului este în funcţie de specificul cazului. În general o tromboflebită necesită un tratament de 4-6 săptămîni şi în aceste cazuri heparina este înlocuită cu antivitamina K pe cale orală. În fazele acute ale tromboflebitei însă, heparina este medicamentul de elecţie, avînd în vedere eficacitatea mai redusă a dicumarinicelor.

Eficacitatea tratamentului anticoagulant este pe deplin demonstrată în reducerea complicaţiilor tromboembolice postoperatorii sau post-partum. Folosirea corectă a heparinei şi antivitaminelor K a ameliorat simţitor prognosticul bolnavilor operaţi şi a femeilor care au născut, împiedicînd producerea sau extinderea trombozei venoase şi prevenind emboliile pulmonare. De aici indicaţia tratamentului anticoagulant în intervenţii mari chirurgicale, mai ales pe regiunea abdomino-pelvină. Mortalitatea prin embolie pulmonară a fost mult redusă la aceşti bolnavi.

Rezultate la fel de bune se obţin în flebotrombozele medicale, la bolnavii în insuficienţă cardiacă cronică, îndelung imobilizaţi la pat.

10.3.5. TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

Tratamentul anticoagulant influenţează în mod cert tromboembolismul pulmonar, indiferent dacă este consecinţa unor procese trombotice locale favorizate de hipertensiunea venoasă de lungă durată a unei stenoze mitrale strînse, sau urmarea unor embolii ce au ca punct de plecare o tromboză intracavitară cardiacă sau un proces tromboflebitic, mai ales pelvin, la bolnavii cu vechi insuficienţe cardiace, imobilizaţi şi îndelung trataţi cu diuretice.

Stenoza mitrală strînsă, forma embolică, cu accidente periferice sau cerebrale, necesită un tratament anticoagulant, susţinut, de lungă durată, efectuat sub o corectă controlare a timpului de protrombină. Paraliziile consecutive unei embolii septice din cursul endocarditei bacteriene vegetante sînt însă o contraindicaţie netă a tratamentului, existînd riscul unor hemoragii cerebrale secundare grave, mortale.

Tromboembolismul pulmonar reprezintă astăzi una dintre formele comune ale fazei finale din evoluţia unei insuficienţe cardiace. Staza pulmonară — mai ales cînd există şi alterarea vasculară consecutivă unei hipertensiuni pulmonare de lungă durată — staza venoasă periferică la bolnavii imobilizaţi, modificările hemodinamice intracardiace din cursul aritmiilor şi în primul rînd al banalei fibrilaţii atriale, concentrarea sanguină datorită tratamentelor diuretice actuale, fac ca astăzi — cînd viaţa unui cardiac poate fi prelungită — înseşi condiţiile create în acest mod să favorizeze o frecvenţă din ce în ce mai mare a tromboembolismului pulmonar. Problemă curentă, relativ uşor de presupus pe criterii clinice, mai greu însă de confirmat, tromboembolismul poate fi combătut cu succes şi poate beneficia de o medicaţie anticoagulantă corect aplicată chiar în aceste cazuri finale de insuficienţă cardiacă. Tratamen-

Scanned with OKEN Scanner

tul anticoagulant poate fi de ajutor și în diagnosticul unei stări febrile nejustificate la un mitral decompensat de pildă, la care ne-am putea pune problema unei cardite reumatismale evolutive sau unei endocardite bacteriene. Normalizarea temperaturii sub efectul anticoagulantelor pledează împotriva acestor două diagnostice din urmă.

Tratamentul anticoagulant este indicat ca o măsură de precauție împotriva eventualelor embolii în cursul defibrilării, cînd este recomandabil ca el să preceadă și să urmeze 7-14 zile acțiunea.

Chirurgia cardiacă nu poate fi concepută fără întrebuințarea substanțelor anticoagulante. Un tratament continuu este necesar pentru a împiedica o coagulare intracavitară după protezări valvulare, bineînțeles cu condiția unei stricte supravegheri a timpului de protrombină. Pentru practicarea unei circulații extracorporeale și pentru utilizarea rinichiului artificial, sîngele are nevoie să fie heparinizat.

În fine, am văzut că utilizarea tratamentului anticoagulant în infarctul miocardic își găsește o justificare, care rezistă criticilor, în accidentele tromboembolice din cursul acestei boli.

Scanned with OKEN Scanner

11. ASPECTE PARTICULARE ALE UTILIZĂRII MEDICAȚIEI PSIHOTROPE ÎN MEDICINA INTERNĂ

Prof. dr. doc. V. PREDESCU

Chimioterapia cu psihotrope introdusă în tratamentul bolilor psihice începînd cu anul 1952 prin utilizarea lor de către Delay și Deniker în combaterea stărilor de agitație a depășit de mult limitele aplicării stricte psihiatrice, indicațiile ei extinzîndu-se în prezent în mai toate specialitățile medicale inclusiv în terapia intensivă.

Indicația psihotropelor a fost extinsă la tulburările funcționale respiratorii, cardiovasculare, urogenitale, stările de neliniște de origine neuro-vegetativă. Unele dintre aceste tulburări pot reprezenta simptomele unei depresii larvate, constituind deci echivalențele somatice ale acesteia (R. Kuhn, P. Pichot, J. Hasian — 1973)

Un deosebit interes prin actualitatea lor oferă problemele psihiatrice cu care se confruntă medicina internă cît și respectiv tulburările somatice care se întîlnesc destul de frecvent la bolnavii psihici. Acest interes poate fi ilustrat prin studiile întreprinse de Evenon Petric P. într-o clinică de boli interne (Prof. H. Pequignot) și într-una de psihiatrie (Prof. Daumezon). Dintre cei 278 de subiecți examinați în clinica de medicină internă, 78 (28,2%) prezentau tulburări mintale chiar de la internare, iar dintre cei internați în clinica de psihiatrie (157 de subiecți) 61 (38,22%) prezentau tulburări somatice evidente. Autorul în baza celor două anchete întreprinse evidențiază că 26,18% în mediul psihiatric și 3,24% dintre cei din clinica de medicină internă aveau tulburări psihosomatice.

Autorii americani (David J. Greenblat M.D., Richard I., Shader M.D. and Sten Lofgren, M.D., 1976) remarcă utilizarea medicației psihotrope în bolile somatice arătînd că procentajul cel mai ridicat al acestor indicații se întîlnește la subiecții ambulatori cu afecțiuni medicale și cu note de anxietate și insomnie. Aceiași autori menționează că peste 50% dintre pacienții spitalizați primesc medicație antianxioasă și anxiolitică, ca hipnotice sau hipnoinductoare. Indicațiile respective se fac în ambulator, în special de către generaliști, iar în spitale de către internişti, chirurgi și alți specialiști. Autorii afirmă, că în unele tulburări sau sindroame somatice, cum ar fi sughițul persistent sau greturile severe și vărsăturile, medicamentele psihotrope (fenotiazinele în special) pot constitui tratamente de elecție. După ei interferențele

Scanned with OKEN Scanner

farmacologice dintre medicina internă şi psihiatrie au o deosebită importanţă. Aceasta trebuie să ducă la:

a. Informarea clinicienilor asupra utilizării drogurilor psihotrope care pot să acţioneze simptomatic asupra unor fenomene clinice întîlnite la pacienţii somatici cu tensiune emoţională.

b. Necesitatea ca clinicienii să cunoască dacă drogurile psihotrope pot influenţa evoluţia clinică a afecţiunii medicale.

c. Ei trebuie să aprecieze dacă răspunsul la administrarea psihotropelor poate să modifice caracteristicile pacientului şi ale stării sale de boală.

Din aceste cîteva date se poate deduce necesitatea şi importanţa consultantului psihiatru în clinica de boli interne, cît şi importanţa deosebită a consultaţiei de medicină internă cu caracter de continuitate în spitalul de psihiatrie, cu toate consecinţele practice şi materiale ce se impun.

Aşa cum subliniază P. Kielhoz în ultimele decenii, în condiţiile de zgomot, tracasare şi îngustare a sferei intereselor personale impuse de progresul tehnologic şi de automatizare, terapia de relaxare cu medicamente sedative şi anxiolitice cunoaşte o extindere deosebită; în general asocierile psihoterapice şi farmacoterapice se potenţează în scopul ruperii diferitelor inele ale cercului vicios: angoasă, depresie, tensiune psihică, hipertonie musculară, tulburări vegetative, tulburări ale ritmului veghe-somn, indubitabil implicate şi în aşazisele afecţiuni psihosomatice. Între acestea Yves Pelicier include hipertensiunea arterială, bolile coronariene, astmul şi alergiile respiratorii, ulcerul gastric şi duodenal şi alte boli digestive, o serie de afecţiuni ginecologice, dermatoze, cefaleea, vertijul.

Zonele mari de interferenţă în condiţiile sporirii exigenţelor actului medical, a competenţei responsabilităţii şi eficienţei lui impun munca în echipă şi în acelaşi timp fac ca tendinţa la diversificare, ultraspecializare şi tehnicizare să fie raţionalizată pentru a păstra unitatea actului medical şi a relaţiei medic-pacient-medicament. În acest sens psihotropele alcătuiesc unul dintre marile capitole care demonstrează adevărul unităţii şi tridimensionalităţii patologiei umane (somatice, psihice şi sociale).

Termenul de psihotrope a fost introdus de Delay pentru a denumi totalitatea substanţelor sintetice cu tropism psihologic, adică a substanţelor capabile să modifice activitatea mintală în principal în trei direcţii: sedare (deprimante), stimulare (excitante), destructurare (devierea activităţii psihice normale — Zürich, 1957).

Psihotropele reprezintă un grup polimorf de medicamente, care acţionînd direct asupra formaţiilor mezo-diencefalo-striate realizează indirect la nivelul activităţii psihice efecte hipnotice, sedative, anxiolitice, ortotimizante, psihostimulante şi psihodestructurante (dezorganizare a activităţii psihice).

Pornind de la clasificarea lui Delay şi Deniker, noi deosebim la psihotrope următoarele grupe principale:

A. *Psiholepticele cu trei subgrupe:*

a) Substanţe sedative hipnotice, anticonvulsivante barbiturice şi nebarbiturice.

b) Neuroleptice şi timoleptice (tranchilizante majore)

c) Tranchilizante (minore)

B. *Psihoanalepticele* (stimulantele psihice):

a) 1. Analeptice clasice (cafeina, picrotoxina, pentilentetrazolul, nicetamida, camforul etc.)

Scanned with OKEN Scanner

2. Analeptice moderne (Degrimidul — Ahypnon, Megimid, Heptamyl etc.)

b) Substanţe psihotone (psihoenergizante).

1. Substanţe ale dispoziţiei (timoanalepticele din seria inhibitorilor de monoaminoxidază — IMAO).

2. Aminele sintetice simpatico-mimetice (adrenalina, efedrina, amfetamina).

3. Psihotone sintetice cu acţiune simpaticomimetică redusă sau nulă (metilfenidat—Centedrin, Face toperană, Lidepran).

4. Psihotone de reglare metabolică (Centrofenoxină, Meclofenoxat, Piritoxina, Encephabol, Nootropil, hidrolizatele de creier, vitaminele din grupa B şi C etc.).

Împreună cu I. Temkov, K. Kirov, Greenblatt, considerăm că medicaţia psihotropă în medicina internă are menirea să diminue sau să înlăture o serie de simptome sau sindroame psihice, neurovegetative sau reacţii depresive, fără însă să suplinească tratamentul etiopatogenic al bolii somatice respective. Nici în bolile psihice medicaţia psihotropă nu este etiopatogenică, ea fiind orientată după simptomele ţintă („targett symptom" Freyhan).

Cu toate acestea influenţa asupra sferei emoţionale creează o stare de linişte, de echilibru psihic, datorită căreia pacientul adoptă o atitudine mai optimistă şi mai raţională faţă de suferinţa sa, faţă de manevrele terapeutice, uneori faţă de necesitatea spitalizării. Dacă aceasta ar fi acţiunea indirectă, medicamentele psihotrope pot avea influenţă şi asupra unor structuri neurofiziologice şi în consecinţă pot contribui la diminuarea tulburărilor neurovegetative care intră ca părţi componente ale mecanismelor patogenice ale bolii somatice.

Aşa cum susţin A. Romila şi N. Damian printr-o simplificare puţin forţată s-ar putea spune că în mare, întreaga patologie recunoaşte două mecanisme fiziopatologice fundamentale incriminate în diversele forme de dezechilibru psihic:

— prin boli somatoorganice exprimate la nivel psihic prin astenie, anxietate, depresie;

— prin boli aşa-zise funcţionale procesuale şi neprocesuale (reactive, endogene) de intensitate nevrotică, psihopatică, sau psihotică, caracterizate primordial printr-un dezechilibru de aspect psiho-social (prin modificarea reactivităţii, capacităţii de adaptare sau a calităţii de relaţie şi de reflectare a ambianţei), care poate antrena o serie de boli psiho-somatice de tipul celor enumerate mai sus.

Este cunoscută componenta emoţională în menţinerea echilibrului somato-visceral, cît şi rolul structurilor hipotalamice, rinencefalice a formaţiunii reticulate în mecanismele neurovegetative şi neuroendocrine ale controlului visceral (Mac Lean P.D., 1958; Hess W.R., 1961; Klotz H.P., 1965). Recunoaştem astfel rolul psihotropelor în general şi mai ales al neurolepticelor, tranchilizantelor, ortotimizantelor şi psihostimulantelor, care acţionînd în special la nivel mezodiencefalic pot influenţa atît echilibrul emoţional cît şi răsunetul negativ al tensiunii emoţionale la nivel neuro-vegetativ.

Aşa cum o dovedesc cercetările experimentale şi clinice moderne, au eficienţă clinică antipsihotică acele neuroleptice care activează metabolismul dopaminei la nivel nigroneostriat blocînd receptorii postsinaptici şi în egală măsură pe cei presinaptici (Glowinski J., Julon L., Stratton B., 1975). Derivaţii fenotiazinici, butirofenonici, tioxantenici acţionează în egală măsură

Scanned with OKEN Scanner

asupra sistemelor dopaminergice mezolimbice și asupra sistemului cortical, acțiune care trebuie avută în vedere în realizarea efectelor antipsihotice și de suspensie a stărilor emoționale. Administrarea repetată, pe termen lung, se pare că aduce în joc un nou echilibru al mecanismelor de reglare interneuronală. Deși datele experimentale recente demonstrează că administrarea unică de neuroleptice nu ar determina efecte specifice asupra transmisiei noradrenergice, se presupune că în administrarea repetată neurolepticele ar putea să exercite un efect protector față de hidroxi-6-dopamină implicată în degenerarea unor terminații noradrenergice. Hidroxi-6-dopamina se produce (în unele boli psihice procesuale) în exces printr-o scădere semnificativă a activității dopamino β-hidroxilazei (Wise C.D., Stein L., 1971, 1973). Se pare că neurolepticele nu au influență specifică asupra sistemelor serotoninergice și gabaminergice, dar ele activează eliberarea acetilcolinei la nivelul nucleului caudat.

Caracterul larg și nespecific al aplicării psihotropelor în medicina internă impune totuși o tentativă de a contura *indicațiile lor generale*. Acestea depind de starea psihică în momentul îmbolnăvirii, de tipul de personalitate, de rolul și statutul pacientului în societate, de atitudinea lui față de boală, de felul cum înțelege și i se relatează gravitatea acesteia. Cunoscînd intricarea factorilor somatici, psihici și sociali odată cu precizarea tipului și stadiului bolii trebuie avută în vedere necesitatea aprecierii stării psihice care impune sau nu îmbinarea medicației specifice cu cea nespecifică psihotropă. În acest sens distingem următoarele situații:

a. Boala somatică antrenează de la începutul ei o stare de tensiune psihică însoțită de un complex de tulburări neurovegetative persistente.

b. Boala somatică este însoțită de tulburări neurovegetative persistente, determinate de acțiunea unor situații conflictuale, stressuri emoționale care au precedat, au coincis sau au urmat instalării tabloului clinic de bază.

c. Boala se încadrează în categoriile bolilor psihosomatice de tipul celor enumerate mai sus.

d. Boala somatică a cărei simptomatologie se însoțește sau determină anxietate, neliniște psihomotorie, insomnie, iritabilitate, labilitate emoțională, cenestopatii cu senzație penibilă de disconfort, depresie, manifestări hipocondrice.

e. Bolnavii psihici internați în diverse servicii pentru boli somatice (infecțioase, toxice, traumatice, endocrinometabolice, cardiovasculare etc.).

f. Cazurile unor pacienți mai greu adaptabili la condițiile de internare, sau la care însești investigațiile paraclinice creează stări de tensiune psihică marcată, care stau la baza demersului de a evita o investigație sau alta.

Din enumerarea acestor cîteva situații se poate deduce că dezechilibrul psihic care induce necesitatea administrării medicamentelor psihotrope poate preceda (poate fi primar), poate apare o dată cu, sau după evidențierea bolii somatice.

Menționăm de asemenea faptul că boala somatică poate fi cauza decompensării unor afecțiuni psihice, sau a unor dezvoltări patologice. Oricare ar fi

Scanned with OKEN Scanner

situaţia, dezechilibrul psihic poate avea o coloratură nevrotică, psihopatică (tulburări dominante de adaptare, conflictualitate şi în general exacerbarea unor trăsături caracteriale şi de personalitate dizarmonică), sau psihotică.

Principalele variante ale dezechilibrului psihic în bolile somatice le reprezintă sindroamele de intensitate nevrotică cu coloratură anxioasă, astenică, depresivă, obsesivo-fobică, isterică, cenestopat-hipocondrică. Decompensările psihopaţilor cu boli somatice au o simptomatologie tot dominant nevrotică, dar ea se desfăşoară pe fundalul trăsăturilor psihopatice intensificate de boala somatică.

Dezechilibrul psihotic deşi apare mai rar el trebuie avut întotdeauna în vedere deoarece instalarea lui presupune nu numai o stare generală grav alterată, dar aduce adesea în scenă necesitatea adoptării unor măsuri cu caracter de urgenţă.

În unitatea ei, practica medicală are ierarhii diferite în funcţie de domenii, însă oricît de important ar fi un diagnostic nu trebuie rupt de omul la care se referă, de persoana lui. Clinicianul ştie foarte bine că evidenţierea complexului emoţional care determină starea psihică şi defineşte atitudinea pacientului faţă de boala sa, trebuie avută în vedere la elaborarea planului terapeutic.

Cel mai frecvent clinicianul întîlneşte necesitatea de a combate odată cu afecţiunea de bază starea de nelinişte anxioasă şi de insomnie, frecventă la bolnavii somatici.

În faţa unei astfel de simptomatologii, cum menţionează Greenblatt, se impune în primul rînd să se stabilească dacă aceste fenomene sînt legate de afecţiunea organică de bază (hipoxie, hipoglicemie, durere, tahicardie paroxistică, feocromocitom, pneumopatie acută, tireotoxicoză, intoxicaţie cu alcool, cu alte toxice inclusiv cu medicamente etc.). În aceste situaţii terapia specifică este esenţială, tratamentul cu medicamente psihotrope corectoare rămîne pe plan secundar, eficienţa lor fiind legată de efectul medicaţiei bolii de bază.

Depresia poate fi uneori efectul bolii de bază (uremie, anemie, carcinomatoză, endocrinopatie) sau expresia unor reacţii adverse ale unor medicamente, ca rezerpinicele, metildopa, clonidina, propranololul şi chiar a diazepamului. Evident că în asemenea situaţii, raţional şi primordial rămîne tratamentul etiopatogenic; indicaţiile ortotimizantelor (antidepresivelor) rămîn însă la îndemîna clinicianului, care le poate administra ţintit, ca terapie simptomatică.

În funcţie de caz, se impune cu necesitate estimarea riscurilor posibile legate de toxicitatea medicamentelor psihotrope, dar nu trebuie ca acestea să fie exagerat apreciate, neglijîndu-se efectele deosebit de nocive ale unei insomnii rebele, ale unei stări de nelinişte anxioasă, ale durerii, sau ale unei depresii psihice importante.

În alegerea şi indicarea psihotropelor putem avea în vedere administrarea de scurtă durată pentru obţinerea unor efecte terapeutice de etapă. În majoritatea cazurilor se recurge la administrarea pe termene mai lungi, extinderea perioadei fiind impusă de persistenţa simptomelor psihice care însoţesc sau reprezintă reacţii la boala somatică.

Scanned with OKEN Scanner

În scopul combaterii insomniei indicaţiile se referă la medicamentele psihotrope cu acţiune hipnotică. Medicaţia care tinde însă să domine aria indicaţiei antiagripnice (hipnotice ca şi hipnoinductoare) este reprezentată de tranchilizantele minore şi unele neuroleptice care au efect hipnoinductor. Spre deosebire de hipnoticele propriu-zise care provoacă somnul printr-o acţiune directă asupra mecanismelor somn-veghe, în cazul hipnoinductoarelor se produce o reducere a stimulilor care acţionează asupra acestui sistem „acţiune hipnică" (Randoll, Munoz).

Dintre preparatele cu acţiune hipnotică slabă care se indică mai rar în prezent fac parte bromurile (Bromsedin, Bromoval). Utilitate largă păstrează încă barbituricele (Ciclobarbitalul, amitalul sodic, Fenobarbitalul şi combinaţiile acestuia cu cloralhidrat sau cu extracte de valeriană (Extraveralul), şi scopolamină (Lauronil).

În insomniile care cedează mai greu la comprimatele obişnuite de ciclobarbital sau amital se utilizează soluţiile de amital sodic 3-5% în injecţii i.m. 3-5 ml (0,25 g).

Bine tolerată chiar la bolnavii în vîrstă cu afecţiuni cardiovasculare şi în general pentru insomniile întîlnite la organici este mixtura Krasnuşkin (cloralhidrat, bromură de sodiu aa 7,5 g, luminal 0,25 g. T-ra valeriana simplă 10,0 g, Adonilen 2,5 g, Pantopon 0,05 g, apă distilată 200 g şi 50 g sirop).

Tolerat şi de persoanele în vîrstă este şi hipnoticul nebarbituric Hipnogal (tridoretil fosfat monosodic) sol. 10%. Acesta are şi efecte sedative în doze de 1-2 linguriţe (0,5-1,0 g). În insomnie se utilizează în doze de 4-8 linguriţe (2,0—4,0 g). La persoanele în vîrstă se administrează 1/4—1/2 din dozele adultului.

Pentru buna toleranţă şi pentru efectele sale sedative şi hipnoinductoare şi-a căpătat extindere şi recunoaştere glutetimida (Noxyron, Doriden) din seria piperidindionelor (tabelul 11.I.).

Deoarece ameliorarea somnului este strîns legată de diminuarea stării de tensiune psihică, de foarte multe ori administrarea unor tranchilizante ca Meprobamatul, Napotonul, sau alte derivate de diazepoxid, sau a unor neuroleptice sedative, cum ar fi tioridazina, clorpromazina sau levomepromazina, determină odată cu anxioliza şi o evidentă îmbunătăţire a somnului.

În combaterea insomniilor severe uneori chiar rebele faţă de acţiunea hipnoticelor sau hipnoinductoarelor izolate recomandăm asocierea dintre Diazepam (fiole injectabile) şi Romergan (1 fiolă), i.m., asocierea dintre Plegomazin (1-2 fiole) şi Romergan (1 fiolă) i.m., timp de 5-10 zile sau administrarea i.m. a 5-10 ml soluţie de amital sodic 3-5%.

Eficientă s-a dovedit în stările de insomnie la bolnavii cu sindroame psihoorganice combinaţia dintre cloralhidrat sau mixtura Krasnuşkin şi Romergan sau Diazepam.

Deosebit de eficientă, indiferent de severitatea insomniei, s-a dovedit a fi clozapina (Leponex) din grupa dibenzodiazepinelor. Pentru combaterea insomniei se utilizează în doze de 10-30 mg.

Durata administrării este în funcţie de obţinerea efectelor terapeutice dar trebuie avută în vedere întotdeauna posibilitatea obişnuinţei, mai ales la barbiturice şi tranchilizante de tipul Meprobamatului şi derivaţilor clordia-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11.1

Substanţe hipnotice şi hipnoinductoare

Nr. crt.	Denumirea chimică	Forma prezentare	Doza	Modul de administrare	Denumirea comercială	Observaţii
1	Acid ciclohexenil etil-barbituric	Comprimate 0,200 g	1—2 compr.	Oral — seara cu 1/2 oră înainte de culcare	Ciclobarbital	— Atenţie la obişnuinţă şi dependenţă — La hepatici — doze mici
2	Amobarbital sodic	Comprimate 0,100 g	1—2 compr.	Oral—seara cu 1/2 oră înainte de culcare	Dormital	— Ad. precaută în insuf. hepatice, renale — Atenţie — obişnuinţă
	Idem	Soluţie 3—5%	5—10 mil. 0,25—0,30	i.m. i.v.	—	Aceleaşi
3	Acid fenil-etil barbituric	Comprimate 0,100, 0,015 g	1—2 compr.	Oral — cu 1/2 oră înainte de culcare	Fenobarbital	— Nu se administrează în intoleranţă şi insuf. hepatică, renală, cardio-pulmonară
	Idem	fiole sol. 10%— 0,200 g	1 fiolă	I.m. 1 fiolă cu 1/2 oră înainte de culcare	Idem	Idem
4	Extraveral	Comprimate	1—2	Oral — cu 1/2 oră înainte de culcare	Extraveral (Valenal)	— Contraindicat în insuf. renale şi hepatice grave
5	Lauronil	Comprimate	1—2	Idem	Lauronil (Scoponal)	— Glaucom, sarcină, alăptare
6	Mixtura Krasnuşkin	Soluţie	1—2 linguri	Seara cu 1/2 oră înainte de culcare	—	
7	Feniletilglutarimidă	Comprimate 0,250 g	1—2 compr.	Oral — seara cu 1/2 oră înainte de culcare	Noxyron, Doriden	— Nu se dă la gravide
8	Tricloretil fosfat monosodic	sol. 10%	4—8 linguriţe 2—4g	Idem	Hipnogal	— Bine tolerat de persoanele în vîrstă
9	Prometazina hidroclorică	Comprimate 0,030 g Fiole 50 mg/ fiole	1 compr. 2—4 cm	Idem	Romergan	— Combină efectul antihistaminic cu o bună acţiune hipoinductoare
10	Nitrazepam	Vezi derivaţi clordiazepoxid				

Scanned with OKEN Scanner

zepoxidului. De obicei la 10-14 zile de la reglementarea somnului este indicată scăderea treptată a somniferului. Greutatea la trezire și somnolența după un somn de durată satisfăcătoare impune de asemenea scăderea și apoi întreruperea administrării medicației hipnotice.

Atunci cînd se folosesc barbituricele și în special fenobarbitalul la persoane cu comemorative epileptice, sau cu prag convulsivant scăzut, diminuarea dozelor trebuie să se facă treptat și pentru evitarea eventualelor crize se asociază la tratament doze mici de Diazepam, care se continuă încă cîteva zile după întreruperea barbituricului.

Simptomatologia de bază a sindroamelor nevrotice întîlnite în bolile somatice acoperă o largă zonă de trecere de la tablourile clinice simptomatice, pînă la conturarea unor stări dominant nevrotice mai ales neurastenice, anxioase, depresive, cenestopathipocondrice și uneori de aspect obsesivo-fobic, isteric.

Așa de pildă neliniștea anxioasă uneori cu corpolarizare (angoasă), labilitate emoțională, iritabilitatea, sînt manifestări clinice foarte frecvente și în mare măsură legate de reacția subiectului la conștientizarea stării de boală, la întreruperea activității și internarea în spital. Temerile în legătură cu o eventuală evoluție prelungită sau nefavorabilă accentuează simptomatologia pseudonevrotică, atrag apariția trăirilor cenestopate și a preocupărilor hipocondrice.

În asemenea situații introducerea cu prudență a unor doze de neuroleptice sedative și incisive asociate cu tranchilizante este necesară cu condiția respectării unor contraindicații majore cum ar fi afecțiunile severe cardiace, renale, hepatice, discraziile sanguine.

Este recomandabil să se administreze preparatele cele mai bine tolerate din grupa tranchilizantelor minore — Hidroxizina, Meprobamatul, Napotonul, Diazepamul, creșterea dozelor pînă la obținerea efectului terapeutic fiind în funcție de toleranța la medicament. De preferat este menținerea unui singur medicament psihotrop în doze eficiente; dar de foarte multe ori tabloul clinic impune asocierea tranchilizantelor minore cu neuroleptice sedative de tipul levomepromazinei, clorpromazinei, tioridazinei, truxal-ului în cazurile unei simptomatologii dominant iritabile, anxioase sau cu neuroleptice incisive de tipul haloperidolului, tioproperazinei (Majeptilului) trifluoperazinei (Stelazinei), flufenazinei (Moditen și Lyogen) sau cu flupentixol (Fluanxol) în cazurile în care simptomatologia este dominant cenestopată și cu nuanțe hipocondrice.

Principalele preparate tranchilizante utilizate în prezent și cu precădere folosite sau experimentate la noi sînt cuprinse în tabelul 11. II.

Numărul tranchilizantelor este foarte mare și în continuă creștere. Utilizarea clinică pînă în prezent arată că o serie de preparate noi cu o mai bună toleranță, eficiență legată de unele indicații de electie au scos din circulație sau au redus mult folosirea unor tranchilizante mai vechi (Nervatilul, Oblivonul), derivații bromului, sedativele și anxioliticele vegetale cît și unele combinații sedative hipnotice barbiturice.

Din tabelul de mai sus (11.II.) se desprinde prudența cu care trebuie administrate în bolile somatice la persoanele în vîrstă, la persoanele cu afecțiuni

Scanned with OKEN Scanner

Nr. crt.	Denumirea chimică	Denumirea comercială	Firma Ţara	Mod de prezentare	Doza 24 ore
1.	Derivat difenilmetan Hidroxizin	Hidroxizin Atarax	R.S.R. UCB Belgia Ucepha-Franţa	— Fiole 2 ml Sol. 5%— 100 mg Comprim. 25 mg Sirop 2% 1 ling. cafea conţine 10 mg	30—50—100 mg în tulb. nevrotice 300—600 mg în psihoze
2.	— Meprobamat — Procalmadiol — Derivat de alcool alifatic	Carbaxin Meprobanid Equanil Aueural Miltown	R.S.R. Byla-Franţa-Asche R.F.G. Lederle S.U.A.	— Comprimate 400 mg Fiole 5 ml 400 mg Supozitoare 100—400 mg	800—1 200 mg în nevroze 2 000—2 400 în psihoze inclusiv delirium tremens
3.	Clordiazepoxid (derivat benzodiazepinic) anxiolitic, miorelaxant, hipnoinductor moderat, anticonvulsivant îndoielnic (slab)	Napoton Librium Elenium	R.S.R. Roche-Elveţia R.P. Polonă	Drajeuri (bicolore) de 10 mg drajeuri 5,10 mg capsule (bicolore) 10 mg	Adulţi 20—30 mg nevroze bătrîni 5—10 mg 40—60 mg ca adjuvant în tratam. psihozelor
4.	Diazepam (derivat benzodiazepinic) anxiolitic, miorelaxant puternic, hipnoinductor bun, efect anticonvulsivant cert.	Diazepam Valium Seduxen Faustan Relanium	R.S.R. Roche-Elveţia R.P.U. R.D.G. R.P.P.	Comprimate 2 mg şi 10 mg Fiole 2 ml 10 mg	5—30 mg
5.	Oxazepam metabolit principal al diazepamului şi forma psihoactivă anxiolitică şi miorelaxantă Efect anticonvulsivant slab	Serax Praxiten Adumbram	U.S.A. Wyeth-SUA Boehringer R.F.G.	Comprimate de 10, 15 şi 30 mg	10—40 mg în tulb. nevrotice şi 20—80 mg ca adjuvant în tratamentele antipsihotice

Scanned with OKEN Scanner

utilizate mai frecvent

Mod de administrare	Indicaţii Med. Internă	Indicaţii psihiatrie	Prudenţă	Contraindic. absolute
— Sirop bucal 30—50 mg (3—5 linguriţe) — Compr. 2—4 — Fiole i.m. şi i.v. 50—100 mg	— Anxietate, angoasă, cenestopatii, distonii neurovegetative, ateroscleroză, hipertensiune arterială, astm bronşic, prurit, gastrită hiperacidă, ulcer.	— Sindroame astheno-depresive, astheno-anxioase, obsesivo-fobice. *De elecţie* la vasculari, la senili, demenţe	La administrare i.v. f. lent 50—100 mg	Practic nu se cunosc
400 mg pe cale bucală 1—3 comprim. i.m. în psihoze	Anxietate, iritabilitate, tensiune şi labilitate emoţională, insomnie, tulb. neuro-vegetative, dispepsie, greaţă, vărsături *De elecţie* la cardiopaţi, angiopaţi, nefropaţi, cirotici	Sindroame anxioase, neurastenie anxioasă, cenestopatii *De elecţie* delirium tremens, arterioscleroză, hipertensiune	Atenţie la obişnuinţă, dependenţă	Nu are contraindicaţii absolute — intoleranţă — dependenţă — beţie acută (potenţează alcoolul)
Cale bucală	Colita spastică, hipertonii neurogene, migrene, vărsături incoercibile, în cursul sarcinii etc. astm bronşic în asociaţie cu teofilină, efedrină	În doze mici în neurastenie anxioasă şi depresivă, cenestopatii, nevroza obsesivo-fobică, alcoolism cronic	Nu se indică la bătrîni decît în doze f. mici	Insuficienţa renală, hepatică, intoxicaţii acute etilice şi cu barbiturice Fără consum de alcool
În urgenţe: delirium tremens, status epilepticus, agitaţie psihomotorie, anxietate extremă, insomnii rebele i.v. tetanus i.m. sau i.v. în alte cazuri pe cale bucală	Anxietate, depresie, nelinişte psihomotorie, insomnie, cenestopatii şi preocupări hipocondrice, distonii neurovegetative, spasme musculare centrale	Neurastenie, nevroza obsesivo-fobică, isterie, nevroze motorii, delirium tremens, epilepsie, fen. extrapiramidale neuroleptice	La bătrîni şi cardiovasculari în doze mici 2—10 mg	Miastenie, glaucom, agitaţie confuzivă la senili, cardiopatii, angiopatii, nefropatii grave; intoxic. acute etilice şi cu barbiturice; nu se consumă alcool
Cale bucală	Aceleaşi ca şi diazepamul; este însă mai bine tolerat în bolile psiho-somatice inclusiv cele cardiovasculare	Aceleaşi Este mai bine tolerat în sindroamele psihoorganice; are efecte slabe în epilepsie, inclusiv în tulb. psihice intercritice	La bătrîni nu se va depăşi doza de 20 mg/24 h	Aceleaşi

Nr. crt.	Denumirea chimică	Denumirea comercială	Firma Țara	Mod de prezentare	Doza 24 ore
6.	Medazepam (derivat benzodiazepinic) bun anxiolitic, miorelaxant și hipnoinductor; efect anticonvulsivant slab	Nobrium	Byla, Franța	Capsule 5—10 mg	10—20 mg
7.	Clorazepat (derivat benzodiazepinic) anxiolitic puternic, slab miorelaxant, hipnotic moderat	Tranxène	Byla, Franța	Capsule 5—10 mg	20—40 mg/zi
8.	Nitrazepam slab anxiolitic și miorelaxant	Nitrazepam Mogadon Radedrom	R.S.R. Roche-Elveția R.D.G.	Comprim. 2,5 mg Comprim. Mogadon 5 mg	Insomnii ușoare ambulator 2,5—5 mg insomnii severe 10—20 mg în condiții de spital la bătrîni 2,5—5 mg

organice cerebrale, afecțiuni grave cardiovasculare, hematopoietice, hepatice și renale. Desigur că și în aceste ultime cazuri dacă starea de neliniște psihomotorie, anxietatea sau insomnia devin mai nocive decît eventualele efecte secundare ale hipnoticelor și tranchilizantelor, atunci dintre două rele rămîne de preferat opțiunea pentru administrare prudentă și în doze moderate în funcție de toleranță și de necesitatea obținerii efectului terapeutic reclamat de starea clinică.

În afară de aceste cîteva aspecte deosebite în administrarea tranchilizantelor, oricît de bine tolerate ar fi ele, trebuie avute în vedere o serie de reacții adverse cum sînt: efectele hipotensoare, tahicardie, uscăciunea mucoaselor, astenia (somnolență, labilitatea atenției hipomnezie), senzație de disconfort somatic general și uneori chiar exacerbarea simptomatologiei nevrotice sau pseudonevrotice (mai ales în primele zile). Apariția acestor fenomene nu trebuie să îngrijoreze și nici să ducă (dacă ele nu devin subiectiv insuportabile) la întreruperea administrării medicamentului.

Reacțiile adverse vor fi mai bine tolerate de pacienți, în măsura în care aceștia sînt preveniți asupra posibilității apariției lor și mai ales în măsura în care li se explică aspectul lor efemer (el dispare de obicei după 2—3 zile de la începutul administrării).

În cazurile în care se remarcă exacerbarea fenomenelor anxioase, a neliniștii psihomotorii, cu înrăutățirea stării generale obiectivate clinic și paraclinic, se întrerupe tranchilizantul și se înlocuiește eventual cu un alt preparat.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11. II. (continuare)

Modul de administrare	Indicații Med. Internă	Indicații psihiatrie	Prudență	Contraindic. absolute
Cale bucală	Indicație de elecție în tulb. neurovegetative primare; cardiovasculare (tahicardie, anxietate precordială) respiratorii, digestive; în stările nevrotice anxioase, cenestopate	Nevroze cu componente anxioasă, cenestopată și în tulb. neurovegetative	La bătrîni 5—10 mg	Aceleași — nu se consumă alcool
Cale bucală	Aceleași cu Medazepamul. Ușor tolerat, nu dă somnolență diurnă	Aceleași În plus se utilizează și în tratam. deliriumului tremens, în perioadele de sevraj ale toxicomanilor, în petit mal	Aceleași	Aceleași
Cale bucală	Efect dominant hipnoinductor	Ca hipnoinductor	Cu prudență la bătrîni	Miastenie, bătrîni cu afecțiuni cardiovasculare și cerebrale organice

În sindroamele pseudonevrotice anxios cenestopate (cu senzații penibile, difuze, mutante, cu obiectivări doar funcționale și în general fără decelarea unor suferințe somatice certe d.p.d.v. clinic) se impune asocierea tranchilizantelor cu neuroleptice sedative, incisive și cu ortotimizante timoleptice cu efect antidepresiv prin anxioliză și sedare, sau antidepresive (timoanalepticele, diminuă depresia prin efecte psihostimulante).

Foarte frecvent fenomenologia pseudonevrotică se înfățișează ca o asociere între manifestările generale ale hiperesteziei (prag scăzut al intero-, extero- și proprioceptorilor) cu cenestopatii și între acestea menționăm durerea și în special cefaleea. Durerea este unul din fenomenele care sporesc și întreține neliniștea și anxietatea și antrenează fenomene depresive cu componente hipocondrice, asociate cu ideea dominantă a fatalului, a ireversibilității afecțiunii.

Deși toate aceste manifestări sînt trăite conștient și penibil de către pacient, prin saturația lor afectivă și caracterul dominant și prevalent, ele se apropie ca intensitate de tabloul psihotic. În asemenea situații trebuie avută în vedere în primul rînd administrarea medicației impuse de afecțiunea somatică de fond, dar nu trebuie deloc neglijată medicația psihotropă sedativă, anxiolitică, relaxantă, hipnoinductoare sau ortotimizantă. Aceasta ușurează mult starea bolnavului prin diminuarea fricii și a trăirilor emoționale negative, diminuă intensitatea reacțiilor vegetative, micșorează durerea și potențează efectul analgeticelor.

Scanned with OKEN Scanner

Nr. crt.	Denumirea chimică prescurtată	Denumirea comercială	Firma Țara	Prezentare	Doza pe 24 h	Mod de administrare
I. *Fenotiazine sedative bazale*						
1.	Promazina	Romtiazin (Delazin) Prazine Verophen Sinophenin	R.S.R. Wyeth S.U.A. BayerRFG VEB-Rodleben RDG	Drajeuri 32,5 mg Fiole 5 ml 30 mg	60—240 mg	Fiole i.m. și i.v. 2—4 fiole pe cale bucală 4—8 compr. în 2—3 prize
2.	Clorpromazina catena laterală propilică neramificată	Clordelazin Largactil Plegomazin Aminazin Megaphen Thorazin Hiberna	R S R Specia F. R P U U.R.S.S. Bayer R.F.G. SKF. S.U.A. Leo Suedia	Drajeuri 25 mg Fiole 5 ml 25 ml	150—300 mg	Fiole i.m. și i.v. cale bucală; i.v. f. rar p. efect rapid, după diluarea conținutului (este iritant al endovenei)
3.	Levomepromazina Metoxifenotiazina Sedativ bazal puternic și cu efect ortotimizant Catena laterală propilică ramificată	Nozinan Minozinan Neurocil Veractil Tisercin	Specia Fr. Specia Fr. Bayer R.F.G. May and Baker Anglia R.P.U.	Comprim. 25 mg și 2 mg Fiole de 1 ml 25 mg	Psihoze 150—250 mg Nevroze 75—100 mg Tulb. nevrotice 6—12 mg	Fiole i.m. comprimate cale bucală
4.	Tioridazina nucleu piperidinic în interiorul catenei laterale propilice derivat piperidil alkilic	Tioridazin Melleril Melleretten Mellaril Sonapax	R.S.R. Elveția Sandoz S.U.A. R.P.P.	Drajeuri 50 mg și 5 mg (mitte) retard Comprim 50,100, 200 mg	200—800 mg Ca tranchilizant 10—50 mg Tratam. de întreținere 50—150 mg	Cale bucală
5.	Propericiazina atomul de azot terminal al catenei laterale propilice introdus într-un nucleu piperidinic	Neuleptil Aolept	Specia Fr. Bayer R.F.G.	Sol. 4% fl. 10 ml. 1 pic. = 1 mg. sol activă Sol. 1% 1 pic. 1/4 mg Capsule 5 și 10 mg	În psihoze 30—60 mg În tulb. comportam. 15—30 mg	Cale bucală

Scanned with OKEN Scanner

Fenotiazinice

Indicaţii	Indicaţii psihiatrie	Efecte adverse	Contraindicaţii absolute
Anxietate, instabilitate, hipertensiune arterială, vărsături incoercibile la gravide, dermatoze pruriginoase Dozele în medicina internă 60—100 mg, de obicei pe cale bucală	F. limitate în prezent În schizofrenie, delirium tremens, nevroze	Ameţeli, reacţii alergice, leucopenie, hipotensiune arterială, reacţii extrapiramidale reduse	Intoxicaţii etilice acute, comă barbiturică, insuf. hepatică, boala ulceroasă, leucopenie, insuf. coronariană
Aceleaşi. Indicaţii de elecţie ca hipotensiv şi sedativ în hipertensiunea arterială, în patologia digestivă de la gastralgii pînă la boala ulceroasă	În toate tipurile de psihoze pt. efectul sedativ bazal. În tratam. de întreţinere al schizofreniei şi altor afecţ. în psihiatrie cu evol. prelungită. în doze moderate în toate tipurile de nevroze	Uscăciunea mucoaselor, reacţii alergice, hipotensiune, tahicardie, dispnee, diminuarea secreţiei digestive, scăderea peristaltismului intestinal cenestopatic, f. rar ileus paralitic	Insuf. hepatică şi renală gravă, tulb. circulatorii cu tendinţă la tromboză; hipersensibilitate, în rest ca şi la promazină
Insomnii, anxietate, hiperexcitabilitate, labilitate emoţională, deprimare, cenestopatii, manifestări hipocondrice, alergii cutanate Este de preferat la pacienţii cu tendinţă la tromboze Potenţare narcoză Sedare postoperatorie În tulb. nevrotice se administrează în doze mici 6—12 mg	Depresii — în asociere cu imipramina. Schizofrenie — în asociere de elecţie cu majeptil (cînd predomină componenta interpretativă) cu haloperidol (cînd predomină halucinaţiile) În stările de agitaţie confuzivă În orice stare de agitaţie dacă nu are contraindicaţii absolute În nevrozele cu componenta depresivă, cenestopată, anxioasă, fobică, motorie	Somnolenţă, ameţeală, efecte hipotensoare mai mari ca la clorpromazină. În rest aceleaşi	Hipotensiune arterială
Se recomandă de elecţie ca sedativ şi anxiolitic în sindroamele pseudonevrotice anxioase, cenestopate, depresive În doze mitte în mai toate stările de nelinişte, iritabilitate, insomnie, cefalee, dureri nevralgice, zona zoster	În doze mari în schizofrenie mai ales sub forma retard, în tratamentul de întreţinere. În tratam. neuroasteniei anxioase, al nevrozei obsesivo-fobice, al nevrozelor motorii (crampa scriitorului, logonevroze)	Efect hipotensor mai mic, reacţii extrapiramidale f. slabe, f. rar retinopatii pigmentară şi f. rar agranulocitoză. În rest aceleaşi ca la alte fenotiazine	Aceleaşi — în plus deosebită precauţie în cazul afec. miocardice cu tulb de ritm. În arterioscleroza cerebrală
În stările de iritabilitate; insomnii în doze de 5—10 mg	Psihopatii, stări psihopatoide, stări de agitaţie psihomotorie agresiv-coleroasă. Indicaţii de elecţie, tulb. de comportament	Somnolenţă, fenomene extrapiram. reduse	Similare clorpromazinei Prudenţă la bătrîni cu fenom. arteriosclerotice

Scanned with OKEN Scanner

Nr. crt.	Denumirea chimică prescurtată	Denumirea comercială	Firma Țara	Prezentare	Doza pe 24 h	Mod de administrare
	II. *Fenotiazine incisive — derivați piperazinilalkilici*					
6.	Perazina	Perazin Taxilan	Bayer R.F.G. Promonta R.F.G.	Comprimate 25 mg Fiole 50 mg	75—100 mg	Cale bucală i.m.
7.	Proclorperazina (Clorperazina)	Emetiral Stemetil Nipodal Compazine	R.S.R. Specia Fr. Bayer R.F.G. SKT — SUA	Drajeuri 25 mg Supozitoare 5 și 25 mg	15—30 mg	Cale bucală și rectală
8.	Trifluorometil-perazina	Trifluperazina Stelazin Terfluzine Triflazin	R.S.R. SKF—SUA Théraplix-Franța U.R.S.S.	Drajeuri 5, 10 mg Fiole 1 ml conține 2 ml subst. activă	15—45 mg	Cale bucală i.m.
9.	Tioproparezina Tioperazina	Majeptil Vontil	Specia Fr. SKF—SUA	Comprimate 10 mg Fiole 1 ml 10 mg Soluție 4% Flacon 10 ml 1 pic. — 1 mg	În psihoze 60—120 mg În nevroze 5—20 mg Întreținere 20—40 mg	Fiole i.m. Comprimate pe cale bucală
10.	Tioetilperazina	Torecan	Sandoz Elveția	Fiole 1 ml și drajeuri conținînd 6,5 mg substanță activă	6,5—19,5 mg	Fiole s.c. i.m. și la nevoie i.v. per os
11.	Trifluorometil perfenazina	Anatensol Lyogen Moditen Prolixin Omca	BYK-R.F.G. Squibb S.U.A. Heyeden R.F.G.	Comprimate 0,25, 1,5 mg Soluție 8 picături conțin 0,25 mg substanță activă Fiole 1 ml conțin 1 mg Depot Moditen fiole 1 ml 25 mg decanoat	Doza medie utilă 3—20 mg Doza maximă 40 mg Doza întreținere 2—3 mg/zi Trat. nevroze 0,75—1,5 mg	I.M. pe cale bucală Depot i.m. 1 fiolă de 25 mg la 2—4 săptămîni

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11. III. (cotinuare)

Indicaţii	Indicaţii psihiatrie	Efecte adverse	Contraindicaţii absolute
În stări de hiperexcitabilitate, anxietate, depresie	În schizofrenie în doze mari 100–600 mg 75–100 mg în tratam. de întreţinere	Aceleaşi cu a altor fenotiazine	Similare clorpromazinei
Greţuri, vărsături, vertije, sindr. Menière, migrenă, cefalee (asociat cu imipramina sau cu haloperidol); encefalopatia hipertensivă	Neurastenia cenestopată, în schizofrenia inhibată, în unele depresii Ca efect antipsihotic şi-a pierdut utilitatea	Aceleaşi însă e mai accentuată fenomenologia extrapiramidală;	Leziuni renale şi hepatice grave, boala ulceroasă, arterioscleroza cerebrală, abdomen acut
În doze de 5–10 mg în anxietate, cenestopatii, cefalee, insomnie, anorexie, neliniştе psihomotorie, greţuri, vărsături (inclusiv cele postoperat.)	În doze de 30–60 mg în perioada acută a schizofreniei şi a altor psihoze; 15–30 mg în tratam. de întreţinere; 5–15 mg în neurastenia cenestopată, în nevroza obsesivo-fobică	Puternic în sindrom neuroleptic, crize excitomotorii, parestezii, crampe musculare, insomnie, fatigabilitate, anorexie, galactoree. La doze mici practic fără reacţii adverse	Aceleaşi ca la clorpromazină
Cenestopatii, iritabilitate, vărsături incoercibile de diverse cauze	În schizofrenie în asociaţie cu levomepromazina (f. bine tolerată în doza 80–120 mg) Sindroamele şi fazele maniacale Tulb. comportam. ale oligofrenilor, encefalopaţilor În depresiile cu note interpretative În psihozele delirante cronice (parafrenie, paranoia)	Efecte extrapiramidale accentuate (diminuarea prin asociere cu diazepam şi levomepromazină); tahicardie, scăderea tensiunii bruse, somnolenţă, ameţeli, icter obstructiv, reacţii alergice	Aceleaşi
Greţuri, vărsături, de diferite cauze inclusiv hipertensiune intracraniană Sindrom Menière şi alte afecţiuni vestibulare, labirintice	Traumatisme craniocerebrale, arterioscleroză, tumori cerebrale	Rar reacţii extrapiramidale, oboseală, somnolenţă.	Nu se recomandă ca psihotrop major incisiv
Anxietate, fără depresie, cenestopatii	Schizofrenie toate formele clinice (în special cea simplă, catatonică, pseudonevrotică Întreţinere f. depot 1 fiolă de 25 mg la 1–2 săptămîni	Reacţii puternice extrapiramidale. În caz de administ. sub formă depot administrare de antiparkinsoniene; diazepam, amital sodic şi în special cu neuroleptice sedative (Tioridazin, levomepromazin, clordelazin)	Aceleaşi ca ale fenotiazinelor. Nu se administrează la parturiente

Scanned with OKEN Scanner

Nr. crt.	Denumirea chimică prescurtată	Denumirea comercială	Firma Țara	Prezentare	Doza 24/ore	Administrare
	I. Derivați tioxantenici					
1.	Clorprotixenul neuroleptic sedativ bazal	Taractan Truxal Truxaletten	Roche-Elveția Lundbeck Danemarca	Comprimate 5, 15, 50 mg Fiole 2 ml sol. 1% conține 20 mg Fiole 1 ml sol. 5%—50 mg Poțiune 100 ml 10 ml conține 10 mg substanță	90—300 mg	Bucal i.m.
2.	Clopentixol Clorperfentixena neuroleptic cu efect dublu sedativ și incisiv	Ciatyl Sordinol	Tropon Danemarca Lundbeck Danemarca	Comprimate 5, 10, 25 mg Fiole 1 ml 1%—10 mg Soluție buvabilă Flacon 250 mg 1 ml conține 2 mg	În psihoze 50—75 mg Întreținere 25—50 mg În nevroze 10—20 mg	Bucal i.m.
3.	Flupentixol neuroleptic incisiv	Fluanxo	Lundbeck Tropon Danemarca	Drajeuri de 0,25; 0,50 și 1 mg Fiole 1 ml cuprinzînd 1 mg substanță activă Sol. buvabilă 100—250 ml pe flacon, 0,2 mg pe 1 ml. Sol. uleioasă 2% dépôt 1 ml—20 mg 2 ml—40 mg	Medii 3—6 mg Maxime în psihoze 9—12 mg nevroze 0,5—1 mg dépôt 20 mg la 2 săpt. 40 mg la lună	Cale bucală i.m.
	II. Butirofenonele					
4.	Haloperidol neuroleptic incisiv cu efect puternic antipsihotic halucinolitic	Haloperido Aldol Serenace	Janssen Belgia Richter R.P.U. Le Brun, Leo Franța Searle Anglia	Comprimate 2 mg Fiole 1 ml conține 5 mg subst. activă. Sol. buvabilă 2% flac. de 10 ml 10 pic. conțin 1 mg subst. Soluție 0,5% 40 pic. 1 mg subst. activă	În psihoze 10—30 mg Întreținere 5—10 mg Tulb. nevrotice ușoare 2—5 mg	Cale bucală i.m. i.v.
5.	Trifluperidol	Triperidol	Janssen Belgia R.P.U.	Fiole 2,5 mg fl. 15 ml. 20 picături conțin 1 mg subst. activă	2,5—6 mg	Bucal i.m.
6.	Droperidol Dihidrobenzoperidol	Droleptan		Fiole 10 ml 25 mg	12,5—25 mg	i.v., i.m.
7.	Fluanizona	Sedalande Haloanizonă		Comprimate de 20 mg Fiole 4 ml 20 mg Sol. buvab. 4 pic. — 1 mg	30—100 mg	Bucal i.m.

Scanned with OKEN Scanner

şi incisive — pe grupe

Indicaţii Medicină generală	Indicaţii psihiatrice	Fenomene adverse	Contraindicaţii
Anxietate, depresie, tensiune emoţională, durere, frică, greţuri, vărsături. Este bine tolerat în toate sindroamele pseudonevrotice — în doze cuprinse 15—30 mg	De elecţie în depresii în asociere cu amitriptilina sau nortriptilina Este considerat *neurotimoleptic* în nevroze depresive, anxioase în doze de 50—100 mg. În tratam. schizofreniei 300—400 mg Dozele de întreţinere 100—200 mg	Somnolenţă diurnă, hipotensiune ortostatică, tahicardie, uscăciunea mucoaselor, fenomene extrapiramidale slabe. Tulb. gastrointestinale şi urinare (retenţie de urină la persoanele în vîrstă)	Contraindicaţii absolute similare cu ale clorpromazinei Contraindicat în tulb. grave cardiocirculatorii
Agitaţie, tensiune, anxietate, sindroame nevrotice de origine somatogenă cu tablou anxios	În schizofrenia paranoidă halucinatorie, cu agitaţie mare psihomotorie, cu agitaţie maniacală, agitaţie în demenţa senilă, arteriosclerotică, oligofrenii, psihopatii. Doze mici în nevroze anxioase cu aspect obsesivo-compulsiv	Fenomene extrapiramidale mari la începutul tratamentului În rest aceleaşi ca mai sus (Truxol)	Aceleaşi
Cenestopatii, depresie, anxietate, fenomene obsesivo-compulsive	Schizofrenie în faza acută cu agitaţie psihomotorie, depresii atipice F. dépôt în trat. de întreţinere f. bine tolerat	Efectul hipnoinductor slab; sindrom neuroleptic mai slab decît la moditen	Stări de agitaţie accentuată; în rest aceleaşi ca şi la fenotiazinele incisive.
Indicaţii de elecţie în cenestopatii, cefalee, tulb. neurovegetative, boli psihosomatice (ulcer, hipertensiune arterială, coreea Huntington, nelinişte psihomotorie)	Indicaţii de elecţie în schizofrenia paranoidă, psihozele paranoide în general; agitaţia maniacală, sindr. confuzive cu şi fără agitaţie psihomotorie; nevroze, neurastenie cenestopată, anxioasă, nevr. obsesivo-fobică; psihopatii cu decompensări agresiv-coleroase.	Somnolenţă, astenie, fenomene extrapiramidale chiar la doze mici; efecte hepatotoxice *mult mai scăzute decît la fenotiazine*	Se prescrie cu prudenţă în sindr. cerebrale spastice de origine arteriosclerotică
Aceleaşi ca la haloperidol	Aceleaşi — are însă efect sedativ mai mare şi efect halucinolitic mai rapid	Aceleaşi	Aceleaşi
În intervenţii chirurgicale acţiune rapidă, stabilizare neurovegetativă, sedare, indiferenţă psihică, analeptic respirator, acţiune antiemetică şi antişoc	Efect antipsihotic rapid	Fenomene extrapiramidale rare care cedează la antiparkinsoniene	Aceleaşi ca la alte butirofenone
Stări de nelinişte psihomotorie	Schizofrenia cu agitaţie hebefrenocatatonică; agitaţie schizofrenie şi arterioscleroza cerebrală	Sindrom neuroleptic accentuat	Aceleaşi cu ale haloperidolului

Scanned with OKEN Scanner

Nr. crt.	Denumirea chimică prescurtată	Denumirea comercială	Firma Țara	Prezentare	Doza 24/ore	Administrare
8.	*Floropipamida*	Dipiperon Piperonyl		Comprimate 40 mg	140–160 mg	Cale bucală
	III. *Derivați de rauwolfia serpentina*					
9.	Hiposerpil	Serpasil Hiposerpil Rausedil Rausedan	Ciba-Elveția R.S.R. Richter R.P.U. Veb. Dresden R.D.G.	Comprimate conținînd 0,25 mg subst. activă Fiole (Raunervil) 2,5 mg	hipotens. 0,25–1,0 mg antipsihotic 8–12 mg	Cale bucală i.m.
	IV. *Dibenzotiazepine*					
10.	Clotiapina neuroleptic cu spectru larg și acțiune puternică sedativă și incisivă	Entumin		Comprimate 40 mg Fiole 40 mg	60–90 mg în puseuri acute psihotice 10–40 mg întreținere	Cale bucală i.m.
	V. *Dibenzodiazepine*					
11.	Clozapina antipsihotic fără efecte extrapiramidale	Clozapina Leponex	Sandoz Elveția	Tablete 10, 25 și 100 mg	Doze medii 25–50 mg prima zi 100–300 mg următoarele zile	Cale bucală
	VI. *Derivați pirolidinil benzoamidici*					
12.	Sulpirid	Dogmatil	Delagrange Paris	Comprimate 200 mg Capsule 50 mg Fiole 2 ml 100 mg Sol. buvab. 200 ml 1 ml = 5 mg; 1 linguriță = 25 mg subst. activă	50–150 mg pe zi	Cale bucală i.m.

Cum se poate ușor observa din tabelele 11.III. și 11.IV. noi nu ne-am propus să epuizăm toate seriile de preparate neuroleptice. În selecționarea celor înscrise am avut în vedere în primul rînd experiența clinicii, conturarea unor indicații pentru medicina generală, cît și mai ales cuprinderea lor în „Produse farmaceutice folosite în practica medicală", 1976 sau produse de noi pentru a fi importate. Am cuprins și o serie de neuroleptice nu numai pentru efectul lor puternic antipsihotic în dozele mari sau în doze mici în tulburările de intensitate nevrotică, ci și pentru mai buna toleranță în afecțiunile cardiovasculare, pentru efectele hepato-toxice mici, sau cu efecte inhibitorii asupra măduvei osoase minore sau inexistente.

Administrarea neurolepticelor în bolile somatice presupune (ca și în psihiatrie de altfel) modularea dozelor strict individual în funcție de toleranța pacientului, de obținerea efectului terapeutic dorit și de posibilitatea stăpînirii sau corectării efectelor adverse care pot deveni surse de anxietate sau de neliniște suplimentară, chiar dacă nu au efecte nocive directe asupra evoluției afecțiunii somatice respective.

De aceea în administrarea neurolepticelor socotim necesar să se țină seama de următoarele aspecte particulare:

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11.IV (continuare)

Indicații Medicină generală	Indicații psihiatrice	Fenomene adverse	Contraindicații
Anxietate, neliniște psihomotorie	Tulb. de comportament ale psihopaților, oligofrenilor. Indicații ca ale neuleptilului	Efecte extrapiramidale mai mici, hipotensiune	Se evită utilizarea la bolnavii cu labilitate vasculară și oscilații tensionale
Anxietate, neliniște; de elecție hipertensiune arterială	Utilizare în prezent f. limitată în tratamentul psihozelor (a schizofreniei în special)	Hipotensiune, depresie cu comportament suicidar	Stările comatoase, epilepsie, depresia psihică, boala ulceroasă, gastroenterocolită acută
Nu are indicații conturate; efect sedativ, hipnotic și în doze mici	Schizofrenia paranoidă, sindroame paranoide pt. efectul halucinolitic și a producției delirante	Hipotensiune, tahicardie, sindrom parkinsonian frecvent și intens	Superpozabile celorlalte neuroleptice; administrarea impune asocierea cu antiparkinsoniene de la început
Insomnii, anxietate, neliniște	Schizofrenia cu fenomene autiste și apragmatici; în doze mari stările psihotice acute cu tulb. de comportam. insomnii rebele	Somnolență, tahicardie, hipotensiune, hipersalivație; lipsesc efectele extrapiramidale	Epilepsia, afec. hematopoietice, decompens. cardiovasculare, hepatice și renale, stări alergice, caşexie
Sindr. pseudo-nevrotice cu tulb. neurovegetative; fenom. cenestopat. și depresive anxioase, cefalee, vertije de origine vasculară, traumatică, digestivă	Depresie apato-abulică, autism, schizofrenie, somatizarea fenomen. nevrotice în zonele genitourinară, gastro-intestinală, anorexie, enurezis, tulb. comportam. la copii.	Somnolență, neliniște moderată, fenomene extrapiram. moderate.	Aceleași cu ale neurolepticelor în general

1. Se începe cu doze minime și se crește treptat pînă la obținerea efectului terapeutic dorit, iar după stabilizarea acestuia, tot prin tatonare, se stabilește doza terapeutică minimă capabilă să mențină efectul terapeutic maxim.

2. Administarea neurolepticelor incisive (v. tabel), care de obicei determină fenomene extrapiramidale penibile și anxiogene, trebuie de la început însoțită de doze minime de tranchilizante de tipul Napotonului sau Diazepamului, iar în caz că acestea sînt ineficiente, și de antiparkinsoniene.

3. Deoarece reacțiile adverse, sub o formă sau alta și de intensități diferite, sînt de obicei frecvente, este necesar să se explice bolnavului eventualitatea apariției lor, convingîndu-l că acestea sînt trecătoare și fără efecte nocive asupra bolii de fond și cu urmări terapeutice ulterioare favorabile ameliorării stării generale.

4. Alegerea neurolepticului trebuie să țină seama nu numai de indicațiile de elecție ale medicamentului, ci și de reacțiile sale adverse și mai ales de contraindicațiile sale absolute într-o afecțiune sau alta (cardiovasculară, pulmonară, hepatică, gastrointestinală, renală etc.).

5. Administrarea neurolepticelor la persoane cu comemorative convulsive sau cu prag convulsivant scăzut (evidențiabil EEG în peste 60—75%

Scanned with OKEN Scanner

din cazuri) impune asocierea Diazepamului şi mai sigur a Fenobarbitalului 0,05—0,10 g sau a altor preparate cu acţiune anticonvulsivantă.

6. Trebuie avut în vedere că efectele sedativ sau incisiv asociază alături de efectele hipnotice, hipotermice, hipometabolice şi efecte hipotensoare, efecte de potenţare a acţiunii anesteziceior, analgezicelor, curarizantelor şi anticonvulsivantelor. Aceste aspecte impun:

a. măsuri de corectare a hipotensiunii (mai ales cînd combinaţiile medicamentoase au efect cumulativ hipotensor);

b. diminuarea dozelor anesteziceior, analgezicelor, anticonvulsivantelor etc., stabilindu-se dozele minime pentru obţinerea efectului terapeutic în vederea evitării fenomenelor nocive de supradozaj.

7. Evidenţierea şi corectarea reacţiilor adverse la doze mai mari de neuroleptice presupun:

— controlul T.A. zilnic în clino- şi ortostatism;

— asigurarea unui repaus la pat de 1/2—1 oră după administrarea neurolepticelor cu efect hipotensor şi asocieri de tonicardice la nevoie;

— efectuarea — lunar — a hemoleucogramei, glicemiei, probelor hepatice şi sumarului de urină;

— evitarea sau limitarea expunerii la soare, datorită creşterii fotosensibilităţii determinate de aproape toate medicamentele psihotrope neuroleptice şi ortotimizante;

— interzicerea consumului de alcool.

8. Sub neuroleptice, tranchilizante şi ortotimizante este contraindicată conducerea automobilului (diminuă capacitatea de acomodare, îngreuiază mişcările fine, promptitudinea reflexelor, creează stare de indiferenţă şi nu rareori somnolenţă).

9. Urmărirea apariţiei eventualelor exacerbări psihotice, stări confuzive şi mai frecvent a depresiei farmacogene, ultima în special la rezerpinice.

10. Sindroamele psihotice din cadrul afecţiunilor somatice cît şi unele exacerbări psihotice şi stări confuzive în timpul tratamentelor reclamă de obicei şi un consult psihiatric.

11. Toxicomania neuroleptică este rară, dar ea trebuie avută în vedere mai ales în asocierile neurolepticelor sedative anxiolitice bine tolerate, cu tranchilizante minore şi psihotone de tip Centedrin, Ritalin, Lidepran, sau psihotone amfetaminice. Cum polimorfismul simptomatologiei psihice întîlnite în bolile somatice impune adesea asocieri între anxiolitice, sedative şi ortotimizante (antidepresive) redăm mai jos cîteva dintre ortotimizantele utilizate mai frecvent.

Primul preparat a fost introdus de R. Kuhn în 1957, iar efectele sale ortotimizante au fost confirmate de Lehmann în 1958.

Prin efectele antiacetilcolinice, antidepresivele triciclice au o acţiune anticolinergică, starea de depresie putînd fi corelată cu activitatea colinergică excesivă a S.N.C.

Acţiunea antidepresivelor triciclice faţă de catecolamine este foarte complexă, în principal însă ea se referă la diminuarea răspunsului hipertensiv la adrenalină şi potenţarea acestuia la noradrenalină, ridică nivelul serotoninei cerebrale (coborît de rezerpinice), potenţează acţiunea amfetaminelor cît şi efectele determinate de DOPA. Triciclicele ca şi fenotiazinele au efecte antihistaminice, provoacă creşterea tranzitorie a fosfatazei

Scanned with OKEN Scanner

alcaline, diminuă glicozuria la diabetici (efect contrar celui exercitat de fenotiazine).

Ca și IMAO, ele scad excreția de acid vanilmandelic (produs metabolic al noradrenalinei).

Efectul ergotrop al triciclicelor se pare a fi datorat în principal suspendării activității sistemului nervos parasimpatic și sensibilizării sistemului nervos simpatic. În opoziție cu substanțele psihoenergizante, antidepresivele au acțiune inhibitorie (supresivă) asupra substanței reticulate din trunchiul cerebral, mecanism care explică diminuarea efectului stimulilor dezagreabili și a unor senzații penibile de disconfort întîlnite în stările depresive.

Administrarea voluntară a imipraminei la oameni a determinat după o perioadă scurtă de 1/2—1 oră o stare de relaxare cu senzație de vitalitate crescută, cît și o reducere a răspunsurilor emoționale, cu păstrarea inițiativei. Au fost observate însă și o serie de reacții adverse, ca uscarea mucoaselor bucale, palpitații, tulburări de acomodare, retenție de urină. Imipramina deși diminuă activitatea motorie tot așa de intens ca și clorpromazina, are efecte perturbatoare asupra proceselor cognitive mai accentuate ca ultima.

La voluntari au fost provocate reacții maniacale, sindroame paranoid-halucinatorii, insomnie, desincronizarea traseelor electroencefalografice. Acest ultim aspect explică de ce antidepresivele triciclice pot facilita apariția crizelor epileptice la pacienții cu prag convulsivant scăzut.

Așa cum se poate deduce din tabelul prezentat anterior în administrarea antidepresivelor triciclice există unele indicații de elecție care jalonează nu numai eficiența ci și posibilitățile de evitare a unor reacții adverse, a unor efecte nedorite cumulative, a consecințelor toxice, a agravării unor afecțiuni cardiovasculare hepatice, renale, hematopoietice, alergice etc.

Efectele euforizante ale inhibitorilor monoaminoxidazei au fost sesizate de Delay și apoi de Lurie și Maceagnami încă din anul 1951. Kline și colab. în anul 1957 au cotat efectul antidepresor al iproniazidei și l-au apreciat ca fiind consecutiv inhibării MAO (cu creșterea consecutivă a nivelurilor de serotonină și noradrenalină cerebrală). Blocarea MAO de către derivații hidrazinici și hidrazidici ar împiedica dezaminarea oxidativă și transformarea tiraminei în acid parahidrofenilacetic, a dopaminei în acid dehidrofenilacetic, a adrenalinei în acid dihidroximandelic și a serotoninei în acid 5 hidroxiindolacetic.

Derivații hidrazinici în marea lor majoritate au indicații clinice limitate din cauza efectului hepatotoxic. Totuși dintre aceste preparate Izocarboxazida (Marplan) își păstrează indicațiile de elecție în tratamentul tulburărilor depresive din insuficiența cardiacă.

Hidrazidele reprezintă o serie de preparate cu utilizare mai largă și mai țintită pe efectele antidepresive, timoanaleptice. Dintre acestea mai frecvent utilizate sînt Niamidul și tranilciprominа (Parnate) cu respectarea indicațiilor de regim. Nu se vor consuma alimente în special brînzeturi care sporesc concentrația de tiramină, care intrată în circulație produce o creștere accentuată a tensiunii arteriale, uneori cu consecințe grave (cefalee atroce, grețuri, vărsături, hemoragie cerebrală).

Așa cum reiese și din tabel, indicațiile terapeutice ale IMAO se referă la sindroamele depresive somatogene, stările nevrotice depresiv-cenestopate, sindroamele organice cerebrale, iar prin efectele lor psihoenergizante, la sporirea performanțelor unor oligofreni, în special debili mintali sau mongoloizi.

Scanned with OKEN Scanner

Ele au indicații și în depresiile endogene mai ales atunci cînd celelalte antidepresive nu au avut rezultate. Atenție deosebită impune însă asocierea cu medicamente hipotensoare. Administrarea altor timoleptice trebuie să se facă după un interval de 14—15 zile de la întreruperea tratamentului cu IMAO.

În selecția medicamentului trebuie să se țină seama de următoarele:

1. De antecedentele bolnavului (existența unor stări afective patologice (depresie, manie), de antecedentele heredocolaterale (existența unor boli psihice, psihoze afective, epileptice, traumatisme cranio-cerebrale etc.).

2. De categoria diagnostică — sindrom depresiv în cadrul unei boli somatice, depresie endogenă (PMD uni- sau bipolar, depresie reactivă sau endoreactivă, depresie de epuizare, depresie atipică, schizofrenie afectivă).

3. De intensitatea depresiei (nevrotică, psihotică, decompensare psihopatică), care orientează condițiile în care se instituie tratamentele, dozele eficiente, continuitatea sau discontinuitatea observației (în funcție de pericolul suicidar).

4. De vîrsta bolnavului și mai ales de existența la această vîrstă a unor boli cardiovasculare (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, arterioscleroză cu fenomene spastice centrale), hepatice, renale etc.

5. Dozajul se va face strict individual, prin creștere treptată a medicamentului în funcție de toleranță și obținerea efectului terapeutic.

6. În aprecierea amendării sau ameliorării simptomelor depresive este necesară o perioadă de cel puțin 6—14 zile, timp necesar desfășurării „fazei terapeutice". În acest interval nu se recomandă schimbarea timolepticului sau timoanalepticului, dacă nu au intervenit fenomene adverse grave (inclusiv intoleranța subiectivă intensă).

7. Durata administrării depinde de asemenea de evoluția bolii de fond (somatică, psihică), de stabilizarea unei stări normotimice de fond.

De obicei întreruperea tratamentului nu se face brusc ci progresiv pentru a putea observa eventualele oscilații timice sau a altor simptome care au indicat administrarea medicației ortotimizante.

8. Întreruperea medicației este impusă de intensitatea reacțiilor adverse.

Reacțiile adverse principale întîlnite în medicația timoleptică și timoanaleptică sînt reprezentate de:

1. Tulburări psihice: a) insomnie, neliniște psihomotorie, agitație — explicate mai mult prin efectul simpaticotonic —, slăbiciune, oboseală, somnolență (aspecte vagotonice); insomnia, superficializarea somnului nu se întîlnesc de obicei după administrarea derivaților dibenzocicloheptadienelor (amitriptilina, nortriptilina, maprotilin-Ludiomil etc.);

b) reacții maniacale, hipomaniacale, stări confuzive.

2. Tulburări neurologice: a) amețeli, cefalee, fenomene extrapiramidale (de obicei minime), tremurături, hipertonie musculară, dizartrie;

b) paralizia peronierilor, diplopie, hipotermie centrală;

c) crize convulsive.

3. Tulburări neurovegetative și somatice: a) cardiovasculare: vasodilatație, tahicardie, aritmie, fibrilație ventriculară, colaps, modificări EKC (prelungirea intervalului Q—T, turtirea undelor T);

b) gastrointestinale: grețuri, vărsături, pirosis, dispepsii, colici abdominale, diaree, constipație. Asocierea cu neuroleptice, mai ales fenotiazine bazale, ca levomepromazina, plegomazina, tioridazina poate facilita instalarea ileusului paralitic sau o dilatație acută de stomac;

Scanned with OKEN Scanner

c) genito-urinare: retenţie de urină, disurie (chiar la doze mici la bărbaţii cu hipertrofie de prostată) uneori nicturie, paralizie vezicală; la femei hipo- dismenoree sau amenoree (ca şi neurolepticele); modificarea dinamicii sexuale la bărbaţi (impotenţă, ejaculare precoce sau întîrziată), scăderea libidoului, frigiditate la femei etc.

d) hepato-biliare: icter obstructiv, comun neurolepticelor, tranchilizantelor şi timoanalepticelor — de obicei la 20—30 zile de la începutul tratamentului —, leziuni hepatice similare celor din hepatita epidemică observate în special după administrarea de IMAO şi tioridazină în doze mari;

e) metabolice: creşterea apetitului, încetinirea metabolismului cu tendinţă marcată la creşterea ponderală;

f) hematologice: leucopenie, agranulocitoză (ca şi la neuroleptice); atunci cînd acestea apar la 45—60 de zile de la începutul tratamentului sînt de natură alergică şi nu impun întreruperea tratamentului;

g) dermatologice: prurit, erupţii generalizate, urticarie, fotosensibilizare.

În funcţie de intensitatea reacţiilor adverse sînt posibile următoarele atitudini:

a) suspendarea tratamentului psihotrop, sau a întregii terapii;

b) suspendarea psihotropului evidenţiat ca responsabil al reacţiei adverse;

c) reducerea dozelor;

d) introducerea unei terapii corectoare, sau modificarea asociaţiilor de neuroleptice, tranchilizante şi ortotimizante;

e) în condiţiile cercetării toleranţei subiective, acceptarea reacţiei adverse în vederea atingerii scopului terapeutic.

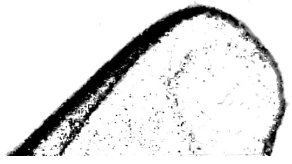
Suspendarea tratamentului devine imperioasă în special în hipotensiunile grave cu tendinţă la colaps, insuficienţă cardio-vasculară şi atunci cînd apar crize convulsive, reacţii febrile, icter, agranulocitoză, retenţie de urină.

Fenotiazinele şi antidepresivele triciclice au fost implicate de o serie de autori în agravarea bolii ischemice. În asemenea situaţii trebuie avute în vedere hipotensiunea, hipo- sau hipertermia centrală, tahiaritmia ventriculară (se citează în mod special tioridazina şi Antideprinul). De altfel, unele morţi subite au fost puse pe seama supradozajelor de timoleptice triciclice. Deşi modificările menţionate mai sus au fost observate chiar şi la doze mici, pînă în prezent nu s-a putut stabili dacă neurolepticele şi timolepticele triciclice pot constitui un risc clinic semnificativ pentru pacient sau nu.

În hipertensiunea arterială, neurolepticele, anxioliticele şi ortotimizantele nu se recomandă pentru acţiunea specifică hipotensoare (efectul hipotensor este secundar deprimării sistemului nervos central). La hipertensivii anxioşi şi deprimaţi asocierea psihotropelor constituie o indicaţie de elecţie, deşi pînă în prezent nu există studii complete asupra asocierilor dintre preparatele hipotensoare neuroleptice şi ortotimizante. În special este util Meprobamatul în doză de 400—800 mg/zi.

Greenblatt şi colab. amintesc prudenţa cu care trebuie administrate barbituricele în hipertensiunea arterială datorită influenţei asupra echipamentului enzimatic cît şi efectelor de accelerare a metabolismului metildopei şi al propranololului.

În bolile pulmonare, psihotropele de asemenea se administrează cu prudenţă. Unele lucrări indică modificări statistic semnificative în inducerea



hipoxiei, hipercapniei şi a acidozei prin administrarea de derivaţi benzodiazepinici.

Se menţionează însă că pînă în prezent nu există date statistic semnificative prin care să se demonstreze rolul tranchilizantelor în deprimarea respiraţiei. Se indică însă precauţii deosebite mai ales atunci cînd psihotropele se administrează intravenos. În astmul bronşic se recomandă asocierea dintre xantine şi aminele simpaticomimetice sau a unor tranchilizante şi neuroleptice ca Hidroxizina, Meprobamatul, Napotonul, Plegomazina, acestea scăzînd anxietatea care însoţeşte crizele de astm şi starea de rău astmatic.

În privinţa administrării psihotropelor la pacienţii cu afecţiuni gastrointestinale se menţionează încetinirea absorbţiei psihotropelor atunci cînd ele se dau împreună cu preparate antiacide sau pansamente gastrice. Nu sînt date certe în ceea ce priveşte absorbţia psihotropelor la pacienţii cu sindrom de malabsorbţie.

Semnificative sînt efectele atropinice ale preparatelor triciclice care reduc mobilitatea gastrointestinală şi încetinesc absorbţia de fenilbutazonă şi L-dopa.

La pacienţii cu fenomene obstructive gastrointestinale, antidepresivele şi neurolepticele pot fi riscante datorită proprietăţii lor blocante colinergice.

Prudenţa în administrarea psihotropelor la pacienţii cu afecţiuni hepatice grave a fost subliniată. Sînt descrise în literatură cazuri de precipitare sau de potenţializare a comei hepatice prin administrarea unor psihotrope (tioridazina, IMAO, derivate de clordiazepoxid, barbiturice).

În bolile tromboembolice trebuie avute în vedere efectele inductoare de enzime ale barbituricelor şi glutatimidei (Noxiron) şi existenţa antagonismului dintre acestea (barbiturice) şi anticoagulantele administrate pe cale bucală. Antagonismul cu derivaţii clordiazepoxidului este mult mai mic. Cloralhidratul potenţează efectul anticoagulant al cumarinei prin faptul că acidul tricloracetic (metabolit major al cloralhidratului) rupe substanţele cumarinice de legăturile proteice ale plasmei (Greenblatt şi colab.).

Aceste efecte impun reducerea dozelor de anticoagulante pentru a evita efectul cumulativ al ultimelor cu cloralhidratul.

În privinţa interacţiunii dintre psihotrope şi heparină, pînă în prezent nu au fost semnalate interacţiuni semnificative.

Substanţele psihoanaleptice (psihotrope) au un spectru larg de utilizare comună, pentru scăderea efectelor astenizante ale bolilor somatice, cît şi a celor întîlnite în stările nevrotice, precum şi a unor efecte adverse ale neurolepticelor.

Nu ne putem propune să analizăm utilizarea unor analeptice clasice simple ale sistemului nervos (cofeina, picrotoxina, pentilentetrazolul, nicetamida, camforul şi derivaţii săi). Dintre analepticele simple şi moderne ale sistemului nervos amintim doar bemegridul (Megimide, Ahypnon) utilizat în stimulările medicamentoase ale ritmurilor bioelectrice cerebrale (EEG cu stimulare), şi ca antidot în intoxicaţiile cu barbiturice. Indicaţiile sale în stările nevrotice depresive în asociere cu tranchilizantele s-au restrîns mult în ultima vreme.

Heptaminolul (Hept-a-myl) este un aminoacid alifatic frecvent folosit ca analeptic cît şi pentru acţiunea sa antagonistă faţă de barbiturice şi curarizante. În psihiatrie şi neurologie este indicat pentru combaterea efectelor adverse cardiovasculare provocate de neuroleptice, în combaterea unor

Scanned with OKEN Scanner

tulburări neurovegetative de esență nevrotică (tahicardia, senzația de jenă precordială, anxietatea, depresia nevrotică).

Hept-a-myl-ul se prezintă sub formă de fiole de 2 ml conținînd 100 mg, 5 ml conținînd 250 mg, comprimate de 150 mg. Dozele zilnice medii sînt cuprinse între 300–750 mg.

Aminele sintetice simpaticomimetice sînt apropiate ca structură chimică de adrenalină, noradrenalină și efedrină. Dintre acestea produsul românesc Benzedrina, comprimate de 3 mg, se indică pentru efectele sale psihostimulante și antihipnotice, administrîndu-se cu deosebită prudență și pe termene scurte pentru a evita dependența.

Mult mai frecvent utilizate sînt preparatele psihotone cu acțiune simpaticomimetică redusă sau nulă. Dintre aceste preparate amintim metilfenidatul (Ritalin, Centedrin) și facetoperana (Lidepran). Metilfenidatul se utilizează în asociere cu preparatele hipotensoare rezerpinice în tratamentul hipertensiunii arteriale, în tratamentul nevrozelor cenestopate inhibate, în combaterea apatiei schizofrenilor tratați cu neuroleptice. Dozele medii sînt de 30–40 mg/24 ore; se utilizează cu prudență din cauza obișnuinței și dependenței la care poate duce. Se prezintă sub forma de comprimate de 10 mg.

Lidepranul (facetoperana) se prezintă sub formă de comprimate de 5 și 20 mg și se administrează în aceleași doze ca Centedrinul. Are absolut aceleași indicații.

Psihotonele de reglare metabolică sînt din ce în ce mai larg utilizate prin faptul că sînt foarte bine tolerate și de obicei nu dau obișnuință și dependență.

Dintre acestea centrofenoxina (Lucidril, Meclofenoxat), se prezintă sub forma de comprimate de 100 mg și flacoane conținînd 250 mg substanță activă (se dizolvă în 5–10 ml apă distilată și se administrează lent i.v.). Dozele medii zilnice sînt cuprinse între 300–1 000 mg. Se indică în psihosindroamele organice cerebrale cu tulburări de conștiință, cu scăderea marcată a dinamogenezei. O largă utilitate pentru efectele sale psihostimulante își găsește centrofenoxina în tratamentul stărilor de surmenaj, de epuizare, în nevrozele cu componente astenice.

Piritioxina (Encephabol, Enerbol) are acțiune neurostabilizatoare fiind indicat în stările de surmenaj, neurastenie, cerebrastenie de origine toxică, infecțioasă, traumatică. Se prezintă sub forma de drajeuri de 100 mg și se administrează 300–600 mg/24 de ore.

În ultimii ani se folosește ca terapie de bază a patologiei cerebrale piracetamul (Nootropil) pentru acțiunea sa protectoare și de stimulare a celulelor cerebrale. Indicațiile sale largi se extind la fenomenele de scădere a funcțiilor cerebrale de natură ereditară, traumatică, vasculară, toxică, infecțioasă, metabolică sau degenerativă.

Preparatul se prezintă sub forma de gelule de 400 mg substanță activă și fiole de 5 ml conținînd 1 g substanță activă. Se administrează în perfuzii sau în injecții i.m. sau i.v. În afecțiunile cronice cerebrale se utilizează administrarea pe cale bucală 2–3 gelule (0,800–1,2 g/zi), iar în cazurile acute sau interferențele acute ale afecțiunilor cronice cerebrale se recomandă doze cuprinse între 6–12 g/zi.

Substanțele psihotone metabolice sînt larg reprezentate de vitaminele grupei C, B_1, B_6, B_{12}, de extractele de creier (Crelizin), de lecitine. Utilizarea acestora este bine cunoscută și la îndemîna tuturor specialităților.

Scanned with OKEN Scanner

Nr. crt.	Denumirea chimică prescurtată	Denumirea comercială	Firma Țara	Mod de prezentare	Doza	Mod de administrare
	A. Antidepresive. Timoleptice. Timoleptice triciclice					
	I. Derivați imunodibenzilici					
1.	Imipramina	Antideprin Tofranil Milipramin Imizina	R.S.R. Geigy Elveția R.P.U. U.R.S.S.	Drajeuri 25 mg Fiole 25 mg	150—250 mg în psihoze 50—75 mg în nevroze În tratam. întreținere 50—100 mg	I.m. în primele zile, apoi pe cale bucală
2.	Trimipramina	Surmontil Sapilent	Specia Franța Egyt R.P.U.	Drajeur 25 mg Fiole 2 ml 25 mg Fl. 30 ml sol. 4% 1 picăt. = 1 mg	150—300 mg	I.m. bucală
3.	Clomipramina	Anafranil	Geigy Elveția	Tablete 10,25 mg Fiole 2 mil 25 mg	100—150 mg	I.v. perfuzie 5% 250 ml i.m. Cale bucală
	II. Derivați iminostilbenici					
4.	Opipramol	Insidon	Geigy Elveția	Drajeuri 50 mg	50—150 mg	Cale bucală
5.	Carbamazepina	Tegretol Stazepin Finlapsin	Geigy Elveția R.P.P. R.D.G.	Comprimate 200 mg	600—1 200 mg	Cale bucală
	III. Derivați dibenzocicloheptadienici					
6.	Amitriptilina	Laroxyl Seroten Elavil Tryptizol Teperin	Roche Elveția Lundbeck Danemarca Merck RFG R.P.U.	Comprimate 10, 25, 50 mg Teperin capsule 25 mg fiole 20 și 50 mg	100—150 mg max. 250 mg	Cale bucală i.m.
7.	Nortriptilina	Nortrilen Aventyl	Lundbeck Lilly Danemarca	Comprimate 10, 25 mg Fiole 1 ml 10 mg	100—150 mg	Cale bucală i.m.

Scanned with OKEN Scanner

şi timoleptice

Indicaţii Med. Internă	Indicaţii. Psihiatrie	Efecte adverse	Contraindicaţii
Depresie, anxietate, cenestopatii în special cefalee, preocupări hipocondrice, manifestări obsesivo-fobice	Depresiile endogene (PMDunipolare şi bipolare); sindroame depresive din bolile organice cerebrale inclusiv ASC; stări depresive, labilit. emoţion. din encefalopatie şi cerebrastenie, posttraumatică; schizofrenia afectivă (f. depresivă), apatoabulie, nevroze (neurastenie cenestopată anxioasă, depresivă, nevroza obsesivo-fobică), nevr. isterică; decompens. depresive ale psihopaţilor; asociere de electţie cu neuroleptice sedative în special levomepromazina	Superficializarea somnului; nu se administ. seara decît în enurezis; uscarea mucoasei bucale, hipersudoraţie, constip., gastrită hiperacidă, vertij, tulb. de convergenţă şi acomodare, hipotens., tahicardie, uneori somnolenţă diurnă, tremor, hiperreflectiv, osteotendin., tremurături, hipertonie muscul., gastrită hiperacidă, inversiune bruscă a dispoziţiei, dezinhib. psihomotorie cu creşterea potenţial. suicidar . Se impune asoc. cu neuroleptice sedative	Stările de agit. psihomotorie. Se administrează cu prudenţă în encefalopatii, hipertens. Nu se adminis. pe cale bucală în gastrite hiperacide, ulcer. Se evită la pacienţii cu hipertrofie de prostată. În T.B.C. se evită asoc. cu hidrazidă (IMAO pt. efect hipotensor cumulativ). În epilepsie, cu prag convulsiv scăzut. Tulb. coronariene. Infarct miocardic. La gravide. Glaucom
Aceleaşi, de electţie în tulb. nevrotice cu nelinişte anxioasă, surmenaj, sindr. nevrotice din bolile somatice cronice	Aceleaşi. Indic. de electţie în depres. anxioase şi agit., depres. nevrot. forma depresivă a nevrozei obsesivo-fobice, isterie; în nevrozele cu componenta hipocondrică	Toleranţă bună. Hipotens. arter. moderată; dozele mari induc crize convulsive; nu are intoleranţă gastrică	Aceleaşi cu excepţia gastritei şi ulcerului
În tablete doza între 10—30 mg Aceleaşi indicaţii ca şi ale antideprinului	Aceleaşi cu antideprinul — are efect mai rapid. Constituie tratament de electţie în schizofren. afective, în stările apatoabulice. Efect mai rapid ca antideprinul	Aceleaşi ca ale antideprinului. În tratam. consecutive se administrează la 15 zile după trat. cu IMAO	Aceleaşi ca ale antideprinului
Anxietate, insomnie, tulb. nevrotiforme în afecţ. somatice; angina pectorală, infarct miocardic, hipertens. arterială	Nevroze cu fenom. neurovegetative accentuate; depresii nevrotice	Hipotonie, ca şi celelalte antidepresive nu se asociază cu IMAO	Nu sînt menţionate
Nevralgie de trigemen, nevralgie esenţială gloso-faringiană	Efect puternic anticonvulsivant, în „grand mal" şi „petit mal", în crizele psihomotorii; în depresiile interaccesuale la epileptici	Dureri de cap, vertije, hipotensiune. Nu se asociază cu IMAO	Graviditate
Anxietate, cenestopat, astenie, cefalee, sindr. nevrotice în bolile somatice. Bine tolerate gastric. Induce somn, de aceea se poate administra şi seara	De electţie în nevroze depresive, depresiile reactive, depresiile vîrstei înaintate. Efectul se instalează mai repede ca la imipramină. Se asoc. cu bune rezultate în schizofr. afectivă, în sindr. paranoide	Somnolenţă diurnă mai mare, în rest aceleaşi ca la imipramină	Analoage imipraminei
Stările nevrotice depresive şi somatogene	De electţie în depresiile nevrotice şi reactive. În PMD doar cînd celelalte ortotimizante nu dau rezultate	Aceleaşi ca la imipramină	Analoage celorlalte antidepresive triciclice

Scanned with OKEN Scanner

Nr. crt.	Denumirea chimică, prescurtări	Denumirea comercială	Firma Țara	Mod de prezentare	Doza	Mod de administrare
8.	Dibenzepina derivat dibenzo diazepinic	Noveril	Wander	Tablete 40, 80, 240 mg Fiole 2 ml 40 mg	240—480 mg	Cale bucală i.m.
9.	Protiaden Derivat diben-zotiepinic		Spofa R.S.C.	Tablete 25 mg	200—250 mg	Cale bucală
10.	Doxepina Derivat diben-zoxepinic	Sinequan Aponal	Pfizer S.U.A. Boehringer R.F.G.	Capsule 10, 25 și 50 mg	În medie 150—300 mg doze moderate 50—100 mg	Cale bucală
	B. Derivați dibenzobiciclo-octadienici					
1.	Maprotilin hidroclorie biciclic	Ludiomil	Ciba Geigy Elveția	Drajeuri 10, 25, 50 mg fiole 2 ml 25 mg	50—150 mg	I.m. i.v. Cale bucală
	C. Timoanaleptice — Antidepresive inhibitoare ale monoaminoxidaze IMAO					
1.	Izocarboxazid derivat hidrazinic	Marplan	Roche Elveția	Tablete 10 mg	2—40 mg	Cale bucală
2.	Niamid derivat hidrazidic	Niamid Surgex	Pfizer S.U.A.	Comprimate 25, 100 mg	Doze medii 75—100 mg maxime 200—250 mg	Cale bucală

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11.V (continuare)

Indicaţii Med. Internă	Indicaţii. Psihiatrie	Efecte adverse	Contraindicaţii
În doze de 40—80 mg în sindroame nevrotice somatogene	În depresii endogene, reactive depresiv-anxioase de involuţie. Are efect mai rapid ca imipramina. Este mai bine tolerat. Toleranţă bună la persoanele în vîrstă	Mai atenuate, dar similare imipraminei	Aceleaşi
Aceleaşi	Depresii anxioase de intensitate medie	Aceleaşi	Aceleaşi
Sindroame pseudonevrotice, depresive, anxioase, cenestopate somatogene. Efect anxiolitic f. bun.	Depresii reactive, nevrotice. Depresii PMD în special în tratam. întreţinere. Depresii la alcoolici, depresii post partum, melancolia de involuţie	Toleranţă f. bună în rest aceleaşi ca la amitriptilină şi imipramina mult atenuate	Aceleaşi
Sindr. pseudonevrotice, cenestopat., anxioase, depresive. Se administr. în sindr. psihoorganice cerebrale, arterioscleroza, hipertensiune vasculară	Depresii — în ambulator 75 mg — bucal. În depresii şi distimii la persoanele în vîrstă draj. de 10 mg × 3/zi = 30 mg, maximum 50 mg. În depresii declarate endogene şi reactive 100—150 mg. Se poate administra i.m. şi i.v. I.m. şi i.v. 25—50 mg odată substanţa este dizolvată în sol. fiziologică sterilă de Na Cl sau apă distilată, lent şi cel mult 150 mg	Toleranţă f. bună Uscăciunea mucoaselor, vertij, fatigabil., modif. cutanate de natură alergică, hipotensiune rară şi pasageră	Primele 3 luni de sarcină asociere cu alcool, diminuă toleranţa la alcool; potenţează efect. cardiovascular. ale adrenalinei şi noradrenalinei. Nu se asoc. cu IMAO (se poate administra după 14—15 zile de întrerup. IMAO). Prudenţă în lez. hepatice, renale grave, glaucom, hipertrofie prostată; anteceden. epileptice
Trat. de elecţie în trat. fenomen. depresive asociate fenomen, de insuf. cardiacă	Depresiile majore endogene; depresiile atipice (schizofr. afectivă); depresiile vîrstei înaintate	Insomnie, iritabilitate, agitaţie psihomotorie, acţiune hepatotoxică	Nu se recomandă cu alte antidepresive sau hipotensoare; anteced. cerebrale, feocromocitomul
Sindr. depresive cenestopate somatogene	Trat. de elecţie în depresiile nevrotice, inhibate, depresiune, cenestopatii; depresiile senile	Dispariţia uscăciunii gurii, hipotensiune, anxietate, nelinişte, efecte hepatotoxice rare	Aceleaşi

Scanned with OKEN Scanner

12. TEHNICI ŞI INTERVENŢII MEDICALE

Prof. dr. VL. MAXIMILIAN

Tehnica îngrijirii bolnavilor cuprinde o serie de metode şi procedee de mare importanţă, deoarece de aplicarea lor corectă şi promptă depinde de multe ori rezultatul final al planului terapeutic. Progresele ultimilor ani au înmulţit numărul acestor mijloace de tratament, ele fiind adeseori hotărîtoare pentru viaţa unui bolnav în stare gravă. Unităţile de terapie intensivă medicală (coronariene, respiratorii, renale etc.) cer internistului cunoştinţe sporite în domenii pînă de curînd considerate ca aparţinînd medicului reanimator, după cum la rîndul lui acesta din urmă trebuie să-şi însuşească din ce în ce mai multe noţiuni de medicină internă. În această colaborare este indispensabil ca ambii specialişti să aibă un limbaj comun pentru a stabili împreună indicaţiile fiecărei metode şi riscurile ei în fiecare caz în parte.

12.1. TEHNICI ŞI INTERVENŢII MEDICALE ÎN AFECŢIUNILE APARATULUI PULMONAR

În orice insuficienţă ventilatorie, alături de terapia uzuală, este necesară suplinirea disfuncţiei existente, prin mijloace terapeutice care ne stau la îndemînă. Uneori chiar, acestea trec pe primul plan, atunci cînd leziunile aparatului pulmonar sînt ireversibile ori mai ales cînd tulburarea funcţională este atît de severă încît pune imediat în pericol viaţa bolnavului.

Ventilaţia pulmonară artificială urmăreşte în asemenea cazuri: a) fie creşterea presiunii parţiale a oxigenului alveolar (deci creşterea presiunii şi concentraţiei oxigenului în sîngele arterial); b) fie suplinirea sau ameliorarea condiţiilor ventilatorii prin protezarea manuală sau mecanică a ventilaţiei; c) fie, ambele obiective.

În cele ce urmează ne vom ocupa de oxigenoterapie şi de ventilaţie artificială, ca intervenţii medicale de mare utilitate, atît în insuficienţa pulmonară acută (sau acutizată) cît şi în cea cronică.

12.1.1. OXIGENOTERAPIA

Reamintim la început cîteva date cifrice, necesare înţelegerii scopului acestui tratament şi evaluării diferitelor tehnici.

Scanned with OKEN Scanner

1. Concentrația O_2 în aerul atmosferic = 20,9%
2. Presiunea parțială a O_2 în aerul atmosferic (PO_2) = 159 mmHg
3. Presiunea parțială a O_2 în aerul alveolar (P_AO_2) = 100 — 105 mmHg
4. Presiunea parțială a O_2 arterial (PaO_2) = 96—98 mmHg
5. Presiunea parțială a CO_2 arterial ($PaCO_2$) = 40 mmHg
6. Saturația normală a Hb (SaO_2) = 95—97%
7. O_2 dizolvat în plasmă = 0,3 ml la 100 ml plasmă

ad. 3: Diferența între 2 și 3 se explică prin amestecul oxigenului inspirat cu gazele spațiului mort anatomic.

ad. 4: Diferența între 3 și 4 se numește gradientul alveolo-capilar al oxigenului, expresie a condițiilor fizico-chimice de care depinde trecerea O_2 prin așanumita „membrană alveolo-capilară" (noțiune didactică care simplifică relațiile structurale complexe).

ad. 6 și 7: Cantitatea de O_2 preluat de Hb crește (dar nu într-o relație liniară) odată cu mărirea Palv O_2, iar O_2 dizolvat în plasmă de asemenea (dar în relație liniară).

Exemplu: la 1 Palv O_2 = 300 mmHg, Hb se saturează practic complet (100%), iar O_2 dizolvat în plasmă crește de 3 ori; la o presiune de 2,5 atmosfere de O_2 există în plasmă suficient O_2 pentru ca oxigenarea tisulară să nu mai aibă nevoie de Hb (țesuturile preiau 5 ml O_2 din fiecare 100 ml sînge arterial — în condiții bazale).

Oxigenoterapia va fi indicată în oricare din cele patru forme de anoxie întîlnite în patologie:

a) Anoxia anoxică sau de origine pulmonar-ventilatorie.

b) Anoxia anemică (Hb este insuficientă cantitativ sau calitativ anormală).

c) Anoxia stagnantă sau de flux sanguin insuficient.

d) Anoxia histotoxică (țesuturi neoxigenate prin dereglarea transportului intratisular al oxigenului).

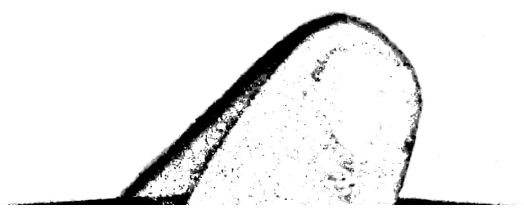
În nici una din formele de mai sus de anoxie, oxigenoterapia nu constituie unica măsură terapeutică, ci foarte des ea este un auxiliar al altor mijloace îndreptate spre corectarea cauzei fundamentale a tulburării. Pentru sporirea reală a Palv O_2 prin oxigenoterapie, este nevoie pe de o parte de o mare cantitate de O_2, pe de altă parte ca aceasta să ajungă pînă la alveole.

Administrarea de O_2 se face prin: 1) cateter nazal simplu sau dublu; 2) prin mască; 3) prin cort; 4) prin intubație traheală; 5) prin traheostomie; 6) prin cameră hiperbară.

1) *Cateterul nazal* este reprezentat de una sau două sonde de material plastic, conectate la o sursă de O_2 care asigură un debit de 6—8 litri/minut. Numai astfel la un adult se poate ajunge la o concentrație de 27%—30% pe o singură sondă sau 35%—40% cu două sonde. Sonda nu trebuie să rămînă în vestibulul narinelor, fiindcă în această eventualitate pătrunde prea puțin O_2 în plămîni; de asemenea nu trebuie în nici un caz împinsă în orofaringe, fiindcă în acest caz O_2 va pătrunde în stomac. Sonda nazală cu un debit de 1,5—2 litri/minut este considerată azi metoda cea mai sigură de oxigenoterapie a bolnavilor cu insuficiență ventilatorie cronică.

2) *Măștile de O_2* sînt de două feluri:

a) Măști cu flux crescut, fixate etanș pe fața bolnavului; un sistem de admisie permite pătrunderea O_2, iar o valvă unidirecțională permite ieșirea aerului expirat; ades asemenea măști sînt prevăzute cu un balonaș din cau-



ciuc sau material plastic, care servește drept rezervor. La un flux de 8—10 litri/minut se pot atinge concentrații de 60—90% O_2 în aerul inspirat. Deși la concentrații mari pe perioade îndelungate pot apărea fenomene toxice (urmare a creșterii excesive a PaO_2), de fapt inconvenientul major provine din proasta toleranță a măștii pentru o mai lungă perioadă; nu pot fi suportate decît măști cu o etanșeitate imperfectă, dar care nu vor avea randamentul scontat.

b) Măștile cu flux scăzut funcționează după principiul Venturi, bolnavul inhalînd atît aer cît și O_2 cu un debit de 2 litri/minut. Concentrația O_2 în aerul inspirat atinge 35%.

c) *Corturile de oxigen* se folosesc azi mult mai puțin, mai mult pentru copii și foarte des postoperator. Debitul de oxigen pentru a fi eficace trebuie să depășească 10 litri/minut, iar îngrijirea bolnavului aflat sub cort este dificilă. Reglarea corectă și constantă a temperaturii și umidității constituie o altă problemă delicată.

Oxigenoterapia prin *traheostomie* și sub *presiune pozitivă* vor fi discutate la capitolele respective.

Oxigenoterapia în cameră hiperbară cere o instalație specială, care să asigure o presiune barometrică de 2—3 atmosfere. Proporția de oxigen dizolvat în plasmă va crește. Au fost comunicate unele succese în terapia gangrenei gazoase, a tetanosului și mai ales în intoxicațiile cu monoxid de carbon. Ea a mai fost încercată în unele pneumonii grave, ca și în șocul cardiogen al infarctului miocardic.

În toate metodele de mai sus trebuie folosite materiale care să poată fi sterilizate. De asemenea este indispensabilă umidificarea corectă a O_2-ului administrat. Fără aceasta, chiar la concentrații relativ mici, oxigenul poate produce inhibarea motilității cililor căilor aeriene, leziuni ale mucoasei traheobronșice și ale bronșiolelor, ca și microatelectazii. Riscul crește proporțional cu timpul de administrare, sporirea debitului și a concentrației oxigenului inspirat.

În efectuarea corectă a oxigenoterapiei orice medic trebuie să cunoască efectele acestui tratament asupra respirației și circulației individului sănătos sau bolnav. Administrarea de O_2 în concentrație 100% scade minut-volumul respirator; după 1—2 minute acesta se reduce cu 3%. În același timp se rărește alura ventriculară, se micșorează debitul cardiac, în timp ce rezistența periferică crește. Aceste reacții se explică prin absența excitației asupra chemo-receptorilor, odată cu creșterea P_AO_2-ului la 640 mmHg (consecutiv unei oxigenoterapii în concentrație de 100%), în timp ce baroreceptorii sînt excitați în continuare și mai intens.

Foarte mare importanță prezintă o corectă oxigenoterapie în cazurile de insuficiență ventilatorie obstructivă, deoarece reducerea minut-volumului respirator în asemenea cazuri poate fi fatală bolnavului. În acest caz crește marcat $PaCO_2$, pH-ul scade și se instalează encefalopatia (narcoza) hipercapnică. La ora actuală, după multe discuții contradictorii cu privire la riscurile și avantajele oxigenoterapiei la acești bolnavi, s-a ajuns la concluzia că cea mai puțin nocivă este oxigenoterapia *continuă*, pe sondă nazală, cu debit mic de 1,5—2 litri/minut (în cazuri foarte severe se începe chiar cu 0,5 litri/minut). Bolnavul trebuie urmărit cu atenție; parametrii de controlat repetat sînt pH-ul, $PaCO_2$ și PaO_2.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația de O_2 nu trebuie să depășească nici o dată 50%, cea mai puțin nocivă fiind aceea de 25—30%. Nu trebuie uitat că în funcție de particularitățile dereglării ventilației și perfuziei există mari variații de toleranță, nu numai de la un bolnav la altul, ci chiar la același bolnav în cursul evoluției.

Administrarea de O_2 discontinuă, cu pauze la fiecare oră, trebuie părăsită.

Teama de hipercapnie nu înseamnă a nu face oxigenoterapie, indispensabilă în asemenea cazuri. Reducerea $PaCO_2$ se realizează prin ventilație artificială, nu prin contraindicarea oxigenoterapiei.

12.1.2. PROTEZAREA VENTILAȚIEI

Hipoxia este frecvent însoțită de creșterea $PaCO_2$, adică de hipercapnie. Ambele au drept cauză comună tulburarea ventilatorie. Ca urmare, singura atitudine terapeutică logică este ventilația artificială (protezarea ventilației). Analepticele respiratorii, folosite altădată s-au dovedit fie incapabile să combată hipercapnia și hipoxia, fie chiar agravante, prin creșterea consumului de oxigen în timpul efortului respirator și prin acțiune nocivă asupra celulelor nervoase ale centrului respirator.

Protezarea ventilației se poate face *gură la gură* sau *gură la nas*, prin *mască*, prin *intubație traheală*, pe cale nazală, bucală și prin traheostomie. Ventilația artificială mai poate fi *manuală* sau *mecanică*.

Pentru a fi eficace, o protezare ventilatorie trebuie să realizeze următoarele deziderate: a) să mențină un ritm respirator fiziologic; b) să asigure un minut-volum respirator adecvat; c) să realizeze presiuni inspiratorii și expiratorii eficace din punctul de vedere al fluxului de aer; d) să respecte raportul normal în timp între durata inspirului și expirului; e) să ofere O_2 în concentrație corespunzătoare (și umidificat); f) să asigure eliminarea de CO_2 (prin valve unidirecționale sau sistem de absorbție a CO_2-ului); g) să elimine factorii obstructivi ai căilor aeriene; h) să permită un control continuu și corect al ventilației bolnavului, spre a se putea trece treptat spre respirația spontană, evitîndu-se astfel riscurile unei ventilații artificiale prea îndelungate.

De aceea protezarea ventilației va fi indicată în toate stările comatoase (pentru dereglarea respiratorie), insuficiențele pulmonare, ca și în cordul pulmonar cronic decompensat, în retențiile secrețiilor bronșice și în stările bronhospastice, în edemul pulmonar acut, în pneumotoraxul grav (mai ales complicat cu pneumomediastin), atelectazii pulmonare masive, pneumopatii acute grave, în traumatismele toracelui, în unele acidoze metabolice, în stări grave de șoc, în intoxicațiile care deprimă respirația etc.

Se înțelege că nu toate metodele de ventilație mecanică corespund tuturor dezideratelor de mai sus. De aceea și indicațiile lor diferă.

Gesturi simple care pot precede măsuri mai eficace sînt uneori de mare utilitate, mai ales în condițiile improvizate ale unei urgențe. *Introducerea unei piese orofaringiene* din cauciuc, metal sau material plastic va evita căderea limbii spre faringe, împiedicarea mușcării involuntare a limbii, a părților moi ale cavității bucale anterioare ori a sondei traheale.

1) *Ventilația gură la gură* sau *gură la nas* este o menevră de extremă urgență.

Scanned with OKEN Scanner

Respirația gură la gură este forma de ventilație artificială cea mai folosită la bolnavii cu stop cardiac, date fiind condițiile care impun o intervenție imediată. Ulterior va fi înlocuită cu forme mai eficiente de ventilație artificială.

Tehnica este simplă. Reanimatorul așază capul bolnavului în hiperextensie (cu o mînă); concomitent trage mandibula înainte (cu cealaltă mînă). Astfel el degajează căile aeriene. După ce a inspirat adînc, reanimatorul își va aplica buzele exact în jurul gurii victimei făcînd o expirație profundă. În același timp urmărește dacă toracele bolnavului se destinde corespunzător, ceea ce denotă că manevra este eficientă. Obrazul reanimatorului fiind lipit de narinele bolnavului, împiedică ieșirea pe nas a aerului insuflat. Toracele bolnavului revine spontan în poziție de repaus, cînd reanimatorul își desprinde buzele de gura bolnavului.

Metoda gură-nas evită pătrunderea aerului în stomac, dar cere o forță mai mare din partea reanimatorului în momentul în care face expirația. În ambele cazuri frecvența va fi de 12—15 respirații pe minut.

Tehnica poate fi uneori riscantă, transmițînd unele afecțiuni de la bolnav la operator. Există și o importantă inhibiție psihologică, avînd în vedere starea feței și a cavității bucale a multor bolnavi în stop cardio-respirator; utilizarea unui tub de insuflație (tip Brook) poate înlătura acest inconvenient.

2. *Ventilația prin mască* se aplică în două eventualități. Prima eventualitate este aceea de urgență, ca o măsură imediată, de ventilație manuală cu balonul, care precede intubația traheală. Se aplică pe față o mască cît mai etanșă la care se racordează un *balon cu valvă unidirecțională*, care se reexpansionează spontan după fiecare comprimare. Valva permite eliminarea aerului expirat în mediul ambiant. Cel mai des se folosesc baloanele (valvele) Ruben sau Ambu. Ele permit și ventilarea cu aer îmbogățit în oxigen. Pot fi adaptate și la canula treaheală. Avantajele față de ventilația gură la gură constau în introducerea de aer ca atare sau chiar cu o concentrație de O_2 crescută și mai ales în posibilitatea de a învinge rezistențele din căile aeriene parțial obstruate. Masca va fi doar *temporar* folosită, deoarece nu permite evitarea regurgitării de conținut gastric în arborele respirator, etanșeitatea nu este niciodată perfectă, iar în fața unor rezistențe pulmonare crescute masca nu asigură o ventilație eficace.

Ventilația prin mască mai poate fi folosită și în a doua eventualitate: la bolnavii cu insuficiență ventilatorie cronică, în afara perioadelor de agravare, bolnavi conștienți și care cooperează pentru a-și face o *ventilație asistată* (v. mai jos). Și în această eventualitate ventilația prin mască este însă tot temporară.

3. *Ventilația prin intubația traheală* este cea mai mult folosită. Intubația constă în introducerea în trahee a unei sonde adecvate. Aceasta asigură libertatea căilor aeriene, diminuează spațiul anatomic, evită refluarea de conținut gastric în căile aeriene și permite o bună aspirație a secrețiilor bronșice obstruante, asigurînd o ventilație eficientă. Aspirația traheală se face printr-un sistem de aer sau electric (tip Venturi) la care este conectat tubul de aspirație, de plastic, introdus cît mai profund în trahee.

Intubația endotraheală necesită control laringoscopic. Există laringoscoape cu lamă dreaptă (Magill; Guedel; Foregger) care ridică epiglota; ori cu lamă curbă (Macintoch, Bowen-Jackson) care împinge laringele anterior și în sus, limba fiind presată pe planșeul mandibular. Ultimele sînt de pre-

Scanned with OKEN Scanner

ferat, deoarece epiglota este o zonă puternic reflexogenă. Sondele traheale sînt fabricate din cauciuc sau material plastic. Majoritatea au balonaș. Dimensiunile lor sînt variabile.

Orice medic trebuie să învețe tehnica intubației traheale.

a) *Intubația orotraheală:* bolnavul este așezat în decubit dorsal; i se scot protezele dentare; apoi se flectează posterior capul bolnavului pînă cînd cavitatea bucală ajunge în linie dreaptă cu traheea. Laringoscopul se introduce cu mîna stîngă prin colțul drept al gurii, iar mandibula se trage în sus și înainte; limba ajunge pe lama laringoscopului, ceea ce permite o alunecare a aparatului pînă se vede laringele. În acest moment, sub controlul privirii, se introduce cu mîna dreaptă sonda în trahee, prin corzile vocale (în timpul unei inspirații, la bolnavul care continuă să respire). Dacă intubația nu cere să fie efectuată cu maximă urgență, este indicată o ventilație prealabilă pe mască cu aer îmbogățit cu O_2 (pentru cîteva minute), deoarece momentul intubației este un moment de hipoxie suplimentară; de asemenea cînd este posibil este utilă pulverizarea cu un anestezic local a receptorilor faringieni și laringieni.

b) *Intubația nazotraheală* este mai rar folosită. Este executată pe laringoscop sau orb. În prima eventualitate tehnica diferă prin aceea că sonda, umectată cu analgetic local, se introduce prin una din narine, iar traiectul ei faringian este urmărit ca mai sus. Cînd se face *orb*, capul bolnavului va fi flectat în momentul pătrunderii sondei în faringe. Concomitent, mîna stîngă ridică mandibula. Trecerea sondei printre corzile vocale se traduce printr-o ușoară rezistență; se aude zgomotul respirației (la capătul extern al sondei); dacă sonda a alunecat în esofag acest zgomot nu se va transmite. Uneori însă trecerea sondei printre corzile vocale oprește respirația bolnavului. Intubația nazotraheală este uneori obligatorie, din pricina anumitor condiții anatomice care se opun intubației orotraheale. Alteori ea este determinată de durata presupusă lungă a ventilației artificiale.

Balonașul sondei traheale se umflă pentru a asigura etanșeitatea.

Incidentele și accidentele intubației traheale: 1) leziuni ale buzelor, dinților, limbii (mucoasei nazale), mucoasei faringiene, ale amigdalei linguale, epiglotei, corzilor vocale (la manevre brutale); 2) vomă reflexă; 3) regurgitație de conținut gastric favorizată de o etanșeitate insuficientă (se previne prin aspirarea de conținut gastric); 4) spasm glotic. (Măsuri imediate: oxigenoterapie pe mască! vagolitice! analgezie locală! eventual curarizare); 5) leziuni ischemice ale mucoasei traheale (la balonaș supradestins); 6) atelectazia pulmonară care se evită prin controlul auscultator al toracelui, imediat după efectuarea intubației.

Sonda traheală se schimbă la 24—48 ore. Ea nu poate fi ținută mai mult de 72 ore fără ca să nu existe riscul unor leziuni ale traheei; corticoterapia poate uneori prelungi acest interval pînă la o săptămînă. Totuși, ori de cîte ori este necesară o protezare de lungă durată a ventilației, se va efectua traheostomia.

Ventilația prin traheostomie este indicată: a) ori de cîte ori ventilația artificială trebuie să se prelungească; b) cînd sînt obstruate căile aeriene, permițînd o mai bună aspirație a lor; c) cînd secrețiile traheobronșice sînt excesiv de abundente (pentru același motiv). Traheostomia se efectuează de către medicul anestezist-reanimator, ori de către chirurg. Intervenția chirurgicală se face sub anestezie locală sau generală. Ea urmează de regulă unei perioade de venti-

Scanned with OKEN Scanner

lație prin sonda endo-traheală. Canula de traheostomie este de argint sau din material plastic (canulele de cauciuc fiind iritante), cu sau fără balonaș de fixare. Ea se ancorează cu benzi de tifon trecute prin aripioarele laterale. Pansamentul plăgii trebuie schimbat zilnic, iar canula traheală la fiecare 24—48 ore.

Pot apare rareori hemoragii locale. Mai des canula se poate obstrua prin depunere de secreții, îndeosebi cînd umidificarea aerului ventilat nu este corespunzătoare. Canulele metalice prost fixate lezează uneori traheea, esofagul, vasele din jur. Infecția plăgii de traheostomie poate fi punctul de plecare a unor suprainfecții pulmonare grave (cu stafilococ, Klebsiella, piocianic etc.). S-au descris granuloame ale traheei, ectazii sau stricturi traheale.

*

Ventilația artificială pe mască facială, pe sondă de intubație traheală, ori pe canula de traheostomie poate fi efectuată *manual* sau *mecanic*. Cea dintîi, cu balonul sau burduful, este o manevră de urgență, aplicată la locul accidentului, în timpul transportului, înainte de a se putea beneficia de ventilatoarele mecanice; este un procedeu utilizabil doar pentru o scurtă perioadă.

Ventilația mecanică este una din metodele terapeutice de mare valoare în toate insuficiențele ventilatorii, acute, agravate sau cronice. Aparatele de ventilație mecanică sînt de diferite tipuri și sisteme, dar toate urmăresc în fapt realizarea unei *ventilații cu presiune pozitivă intermitentă*. Aceasta înseamnă crearea în timpul inspirator a unei presiuni pozitive în căile aeriene, care se transmite pînă la alveole. Expirul poate fi *pasiv*, dată fiind elasticitatea structurilor elastice ale plămînului și peretelui toracic, care asigură revenirea la poziția de repaus. Alteori însă aparatul asigură o presiune subatmosferică (fază negativă). Un atare *expir activ* a fost recomandat bolnavilor la care se presupune că elasticitatea pulmonară este diminuată, evitîndu-se astfel *hiperinflația*, riscantă pentru că stinghereşte întoarcerea venoasă. Este încă discutabil dacă faza negativă a expirației aduce un beneficiu real. În emfizemul obstructiv de pildă, unde a fost recomandată, unii autori se tem de riscul colabării bronșiilor în expir.

Aparatele folosite în practică sînt astfel construite încît activitatea lor este dependentă de fluxul gazului, de volumul, ori de presiunea produsă de plămîni. Astfel, în momentul realizării unei anumite presiuni intrapulmonare, ori după insuflarea unui anumit volum inspirator, aparatul intră în pauză pentru a permite expirul pasiv, ori creează presiunea subatmosferică necesară expirului activ. Preferințele pneumologilor merg spre aparatele reglate în funcție de volum, față de cele generate de flux ori de presiune (sau reglate după presiune), deoarece, în cea de a doua eventualitate, eficiența ventilației poate fi împiedicată de cuduri sau obstrucții ale sondei de intubație sau ale canulei de traheostomie, ori din cauza rezistenței foarte crescute în căile aeriene (obstrucție mecanică sau funcțională). Ventilația mecanică urmărește realizarea unui minut-volum de 6—8 litri/minut, cifră care trebuie mereu verificată de echipa de reanimare respiratorie.

Ventilația mecanică poate fi *controlată* sau *asistată*. În prima eventualitate bolnavul este ventilat de către aparat, cu un volum și o frecvență pe care le stabilește reanimatorul. În cea de a doua eventualitate, aparatul nu face decît să „asiste" mișcarea ventilatorie a bolnavului, mărind cantitatea de vo-

Scanned with OKEN Scanner

lum respirator curent („tidal"). Printr-un sistem de declanşare („triggering") presiunea negativă determinată de începutul inspiraţiei bolnavului semnalează aparatului momentul de „asistare" inspiratorie; în ventilaţia asistată se respectă astfel *ritmul* respirator spontan.

Ventilaţia mecanică controlată se foloseşte ori de cîte ori bolnavul are o depresiune respiratorie centrală, un traumatism toracic, paralizia muşchilor respiratori, rezistenţă mult crescută în căile aeriene secundare (prin secreţii vîscoase), precum şi la bolnavii total epuizaţi de eforturile respiratorii. Ventilaţia asistată se va aplica cînd funcţia centrilor respiratori este încă puternică, cînd hipercapnia nu se însoţeşte de obstrucţia cronică a căilor respiratorii, la cei care urmează să întrerupă ventilaţia artificială (după ameliorare), la bolnavii cronici pentru a ameliora distribuţia gazelor. Este necesară o cooperare a bolnavului cu aparatul, în absenţa căreia nu se poate efectua o bună ventilaţie asistată şi trebuie recurs la controlarea ei.

Mai importante însă decît tipul de aparat sînt *antrenamentul echipei* care îl foloseşte şi *corectitudinea cu care este urmărită această terapie.* Aceasta presupune supraveghere clinică (se urmăreşte evoluţia cianozei, pulsului, tensiunii arteriale), determinarea minut-volumului respirator, cercetarea bacteriologiei plăgii de traheostomie, corectarea balanţei hidrice şi verificarea umidităţii aerului şi/sau a oxigenului administrat, permeabilitatea căilor respiratorii (pentru care scop se fac repetate aspiraţii în condiţii aseptice; se utilizează fluidificante ale secreţiilor traheo-bronşice). Desigur că cele mai preţioase indicaţii sînt oferite de determinarea gazelor sîngelui arterial şi a pH-ului, aceste determinări putînd servi ca ghid pentru stabilirea momentului opririi ventilaţiei artificiale. Înregistrarea pe o foaie standard a tuturor datelor permite o urmărire mai corectă.

Oprirea ventilaţiei mecanice şi readaptarea bolnavului la respiraţia spontană este un proces treptat, de durată variabilă, în funcţie de afecţiunea de bază şi dereglările declanşate. Readaptarea va fi cu atît mai dificilă cu cît ventilaţia mecanică a fost mai prelungită. Aceasta pe de o parte fiindcă reducerea artificială de durată a $PaCO_2$ a obişnuit bolnavul cu un nivel scăzut de CO_2 şi ca urmare va tolera mai greu chiar o concentraţie normală, iar pe de altă parte fiindcă receptorii pulmonari de „destindere" s-au deprins cu o inflaţie puternică. Oprirea va fi începută ziua, deoarece controlul este mai uşor de efectuat, iar pentru următoarele 1—2 nopţi se va continua asistarea respiraţiei. Indicaţii de reluare a ventilaţiei sînt: reapariţia tahipneei, instalarea unei tahicardii progresive, reducerea treptată a volumului curent („tidal") şi a capacităţii vitale (care indică posibilitatea unor atelectazii). Şi mai importante sînt semnele clinice: transpiraţiile, agitaţia, hipertensiunea care indică creşterea $PaCO_2$ şi scăderea PaO_2.

12.1.3. PUNCŢIA PLEURALĂ (TORACENTEZA)

Serveşte pentru explorarea biologică a conţinutului pleural, ca şi pentru drenajul lichidului sau aerului din cavitatea pleurală.

Seringile, acele, analgeticul local vor fi sterilizate, iar medicul trebuie să poarte mănuşi sterile.

Pentru extragerea sau insuflarea de aer (pneumotorax terapeutic) se punctionează spaţiul intercostal II, pe linia axilară anterioară sau chiar medioclaviculară. Pentru extragerea de lichid: spaţiul VII sau VIII, în plină mati-

Scanned with OKEN Scanner

tate, lichidiană, pe linia axilară posterioară sau medio-axilară. Dacă starea bolnavului o permite, va fi aşezat la marginea patului; umerii vor fi uşor ridicaţi, toracele uşor aplecat înainte, braţul de partea punctiei ridicat deasupra capului. Aseptizarea prealabilă este indispensabilă; de obicei se foloseşte tinctura de iod. Anestezia locală, adeseori necesară, se face cu 4—6 ml xilină 1%—2%, infiltrîndu-se strat cu strat şi evitîndu-se vasele; nu se va pătrunde în cavitatea pleurală. Bolnavilor foarte anxioşi li se pot injecta 1/2—1 mg atropină sulfurică şi/sau 50—100 mg petidină (Mialgin).

Punctia se face cu un ac mai gros sau cu un trocar; la acestea se adaptează o seringă de 10 sau 20 ml în care se face presiune negativă. Pătrunderea deasupra marginii superioare a coastei inferioare spaţiului intercostal evită lezarea pachetului vasculo-nervos. Trecerea prin pleura parietală este percepută ca depăşirea unei suprafeţe rugoase. Cînd se extrag cantităţi mari de lichid sau aer, la fiecare desprindere a seringii, trebuie astupat orificiul extern al acului; în caz contrar, va pătrunde aer atmosferic în cavitatea pleurală. Este de aceea foarte indicată folosirea unui cateter cu 2 robinete, cateter conectat la ac sau trocar.

Supravegherea bolnavului în timpul toracentezei impune urmărirea pulsului, respiraţiei, culorii feţei.

După extragerea acului se fixează un pansament steril. Bolnavul se reaşează în decubit dorsal.

O punctie „albă", lichidul fiind totuşi decelat radiologic, impune repetarea ei în alt spaţiu, ori sub ecran.

Ca incidente şi accidente: lezarea vaselor intercostale, punctionarea ficatului sau splinei (mai riscantă pentru aceasta din urmă), a plămînului (tuse, hemoptizie, eventual pneumotorax), embolia gazoasă (pătrunderea aerului într-o venă intercostală).

12.1.4. ASPIRAŢIA PLEURALĂ

Prin această metodă se aspiră aerul sau lichidul aflat în cavitatea pleurală, pentru a permite reexpansionarea plămînului. Se efectuează printr-o toracotomie minimă care îngăduie introducerea unui tub de aspiraţie. Acesta, din cauciuc sau material plastic, are 3—5 găuri la capătul lui pleural. Intervenţia se efectuează în condiţii de asepsie chirurgicală. Se incizează de regulă spaţiul VII sau VIII pe 2—3 cm. Se folosesc aspiratoare obişnuite, la 15—20 mmHg presiune negativă. Tubul de aspiraţie trebuie fixat la piele.

Incidentele posibile: hemoragii pleurale, emfizem subcutanat (la funcţionarea defectuoasă a tubului), leziuni ale organelor toracice (cînd tubul este greşit poziţionat).

În unele urgenţe, ca de pildă în pneumotoraxul cu supapă, reexpansionarea plămînului trebuie încercată chiar cu mijloace improvizate. Gravitatea impune introducerea imediată a unui ac gros (sau trocar) în spaţiul III—IV intercostal, pentru evacuarea aerului, aflat sub presiune în cavitatea pleurală. Apoi se face racordarea acestui ac la un borcan umplut iniţial cu lichid, prevăzut cu o dublă tubulatură; un simplu borcan de perfuzie în care se introduc 2 trocare poate fi suficient. Astfel cavitatea pleurală nu vine în contact direct cu atmosfera: acul intrapleural este conectat la tubul (sau trocarul) situat sub nivelul lichidului din borcan.

Scanned with OKEN Scanner

12.1.5. INFILTRAŢIA INTERCOSTALĂ

Poate asigura analgezia necesară unor manevre ca puncţia pleurală, ori este folosită pentru tratamentul afecţiunilor intercostale. Se utilizează cel mai frecvent xilina 1% (mai rar carbocaina 1%, marcaina 0,25—0,50%). După asepsia regiunii dureroase (cu tinctură de iod), se infiltrează părţile anatomice ale spaţiului intercostal, luîndu-se precauţiile mai înainte arătate, pentru a nu leza vasele intercostale. Sînt necesare cantităţi de 15—20 ml, infiltrate în unul sau mai multe puncte din acelaşi spaţiu intercostal; uneori abordăm şi spaţiile adiacente. Incidentele sînt minore, dacă se evită injectarea într-un vas intercostal (fenomene de intoxicaţie), ori puncţionarea pleurei sau/şi a plămînilor.

12.2. TEHNICI ŞI INTERVENŢII MEDICALE ÎN AFECŢIUNILE APARATULUI CARDIO-VASCULAR

12.2.1. ÎNREGISTRAREA PRESIUNILOR ÎN SISTEMUL CIRCULATOR

Dintre încercările multiple şi variate pentru a determina în scop diagnostic fluxul sanguin, volumul circulant şi presiunile, cel mai frecvent se foloseşte în clinică măsurarea presiunii venoase şi arteriale a sîngelui circulant.

12.2.1.1. PRESIUNEA VENOASĂ

Pentru măsurarea acesteia, *metodele indirecte* s-au dovedit imprecise. De aceea se folosesc *metode directe* de măsurare a presiunii venoase periferice (PVP) sau centrale (PVC).

a) *Măsurarea presiunii venoase periferice.* Se introduce un ac de puncţie venoasă (nr. 18) sau un cateter într-o venă periferică (de regulă la plica cotului; mai rar vena femurală, la 2,5 cm sub arcadă). Se conectează la un robinet cu 2 sau 3 căi. Pe una din căi se perfuzează în venă un lichid indiferent (soluţie fiziologică). La calea a doua a robinetului se conectează un tub de sticlă sau material plastic (eventual umezit cu citrat de sodiu pentru a preveni coagularea). Acest tub este calibrat şi gradat în milimetri (cifre orientatoare: 30 cm lungime, 4 mm grosime). El este umplut cu acelaşi lichid ca şi sistemul de perfuzie şi fixat pe un suport metalic. Presiunea se citeşte în milimetri de apă, în momentul fixării robinetului la poziţia de comunicare venă-tub.

Plica cotului se stabileşte la nivelul atriului drept. După Windsor şi Burch aceasta se stabileşte în funcţie de „axul flebostatic": planul care trece la jumătatea distanţei dintre faţa anterioară şi posterioară a toracelui la nivelul spaţiului intercostal IV. Friedberg fixează planul cu 5 cm mai jos. La plica cotului cifrele normale medii sînt de 40—80 mm H_2O (variaţii: 10—100). Un repaus de 15 minute păstrat în prealabil este obligatoriu. Citirea se va face de mai multe ori.

În afara tubului descris (metoda Moritz-Tabora, metoda Taylor, Thomas, Schleiter) măsurătoarea poate folosi şi un manometru aneroid (Burch şi Windsor), care oferă cifre mai mari (50—140 mm).

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea PVP este fără îndoială mai puţin precisă decît PVC. Ea poate fi falsificată de reflexe constrictoare venoase şi indirect (şi mai puţin) de modificările volemiei. Intervin de asemenea factori locali. Este însă simplă, comodă, poate fi repetată şi oferă o orientare rapidă.

b) *Presiunea venoasă centrală* se măsoară prin introducerea unui cateter în vena cavă superioară sau inferioară, în apropierea atriului drept sau chiar în acesta. Variaţiile normale sînt între —20 şi +20 mm Hg. Este supusă la mai puţini factori de eroare.

Presiunea venoasă indică presiunea de umplere diastolică a inimii drepte, volumul şi fluxul sanguin de întoarcere şi deci indirect forţa de contracţie miocardică. Este crescută în insuficienţa cardiacă dreaptă (şi frecvent în emfizemul obstructiv cu bronşită cronică), în pericardita constrictivă şi în cea exsudativă, tromboza venei cave, tumorile mediastinale, anevrismul aortic etc.

12.2.1.2. PRESIUNEA ARTERIALĂ

Reprezintă valoarea raportului între volumul sistolic ejectat şi rezistenţa teritoriului arterial. Poate fi determinată *direct* sau *indirect*. Uzual în clinică se măsoară presiunea arterială (T.A.) în mod indirect, prin metoda sfigmomanometrică. Primul zgomot care se aude la stetoscop în momentul decomprimării arterei indică presiunea undei sistolice care învinge rezistenţa creată de manşeta aparatului de tensiune. Cînd rezistenţa este învinsă tot timpul ciclului cardiac, fluxul devine continuu, laminar. Nu se mai aude zgomotul undei sistolice. Cele două momente oferă cifrele de tensiune maximă (sistolică) şi minimă (diastolică).

Metoda aceasta simplă are surse de eroare, generate în special de o tehnică defectuoasă (de pildă nedescoperirea unei „găuri" auscultatorii), rar de cauze patologice (tulburări de ritm cardiac). Nu permite însă o înregistrare continuă, iar tensiunea medie nu se măsoară, ci poate fi doar calculată.

$$\text{T.A. medie} = \text{T.A. minimă} + \frac{\text{T.A. maximă} - \text{T.A. minimă}}{3}$$

Oscilometrele măsoară presiunea medie, dar nu fac înregistrare continuă.

Manometrele optice permit înregistrarea: se trimite un fascicul luminos la o oglindă, aşezată excentric pe o membrană de beriliu-cupru. Modificările presiunii arteriale schimbă poziţia membranei şi a oglinzii. Corespunzător, fasciculul de lumină va oscila, iar sistemul de înregistrare va capta aceste oscilaţii. Metoda este fină, utilizabilă şi la frecvenţe cardiace mari.

Manometrele electronice sînt folosite pentru *măsurare directă şi înregistrare*. Ele posedă o membrană a cărei poziţie este influenţată de presiunea arterială. Ca urmare, apar modificări de curenţi electrici în manometru, indiferent de tip (cu rezistenţă, capacitanţă sau inductanţă variabilă), modificări amplificate galvanometric. Înscrierea se face electric, se urmăreşte prin osciloscop catodic etc. Transmiterea tensiunii din arteră se face prin traductori de la un ac sau cateter intraarterial. Metoda poate fi folosită şi pentru măsurarea *presiunilor intracardiace*, traductorul fiind în vîrful sondei de cateterism.

Măsurarea concomitentă a tensiunii arteriale şi a presiunii venoase permite a se ajunge uneori la concluzii diagnostice (v. tabelul 12.I).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 12.I

Valorile unor parametri în diverse tipuri de şoc

La normal	Debitul cardiac	PVC	Volumul sanguin	Tensiunea arterială	Frecvenţa pulsului
La normal	5—6 l. pe minut	1—2 mm Hg	70 ml/kg.corp	120/80	72
În şocul hipovolemic	jos	joasă sau N	scăzut	N sau joasă	rapidă
În şocul cardiogenic	jos	N sau crescută	scăzut sau N	joasă sau N	rapidă
În şocul prin insuficienţă vasculară periferică	N	N	N	joasă	rapidă
În sincopă	jos	joasă	N	joasă	înceată

Obs. **Cifrele date pentru normal sînt medii (spre exemplificare)**

12.2.2. CATETERIZAREA VENELOR

Imposibilitatea utilizării căii enterale impune administrarea elementelor nutritive şi hidrominerale pe cale intravenoasă (i.v.). Cînd aceasta are loc pentru un timp relativ scurt, puncţia venoasă este suficientă, cu conectarea acului la perfuzor şi flacon; în caz contrar venele trebuie cateterizate.

Materialele necesare: trusă de mică intervenţie chirurgicală, compusă din bisturiu, foarfece, pense anatomice, ace, port ac, aţă chirurgicală; cîmpuri sterile; catetere de polietilen (de dimensiuni variabile), conectoare de cauciuc, ace şi seringă, soluţie pentru analgezie locală, mănuşi sterile. Totul trebuie sterilizat la fiecare 24 ore. Cateterele se păstrează în bromocet diluat, ori mai bine în detergicid; soluţia se schimbă la 7—14 zile. Ideale sînt cateterele sterilizate prin gamairadiere.

Venele cele mai des cateterizate sînt (în ordinea frecvenţei): venele de la plica cotului, cele de pe faţa internă a maleolei, jugulara externă sau subclavia, safena internă. Cateterismul poate fi executat: a) prin *puncţie*. Acul, mandrenat de cateter, punctionează vena, iar în momentul în care a pătruns în lumen, cateterul este condus prin ac, proximal pe venă, cît mai departe; apoi se scoate acul, iar cateterul se fixează la piele (pansament steril, benzi de leucoplast); b) prin *incizie* (de 5—6 cm), disecîndu-se plan cu plan; după reperarea venei se trec 2 fire de aşteptare în jurul ei; cateterul, după spălare cu ser fiziologic, se introduce prin secţionarea peretelui venos; el va fi împins cît mai profund, pînă în cave dacă este posibil; firul de aşteptare cranial fixează cateterul la venă, iar cel caudal este strîns în jurul venei; refacerea planurilor inciziei se face cu fire separate, iar capătul extern al cateterului se fixează la piele.

Cateterele periferice *se menţin* 24—48 ore; cele introduse în cave pot fi menţinute 4—5 zile. La aceste intervale se înlocuiesc.

Scanned with OKEN Scanner

Incidentele şi accidentele cele mai frecvente sînt: obstruarea cateterului prin folosirea incorectă, prin coagularea sîngelui sau prin precipitarea unor soluţii perfuzate, fapt care impune înlocuirea cateterului (dezobstruarea prin injectarea sub presiune poate produce embolie!); introducerea cateterului în afara lumenului venos; procese inflamatorii locale, sau (şi) flebite, dacă s-a prelungit termenul de înlocuire a cateterului, sau prin defect de asepsie; vasoconstricţii şi necroze tisulare, prin administrarea unor substanţe hipertone şi/sau vasoconstrictoare în venele periferice.

12.2.3. PERFUZIILE INTRAVENOASE

Se fac în două scopuri: pentru a substitui volumul sanguin circulant şi a corecta dezechilibrele hidroelectrolitice, metabolice şi calorice, ori de cîte ori posibilităţile de admisie şi resorbţie digestivă sînt depăşite; pentru a administra substanţe medicamentoase în concentraţie constantă şi mare.

Principiile fundamentale ale acestei terapii sînt următoarele: a) ea trebuie individualizată în funcţie de condiţiile particulare şi actuale ale fiecărui bolnav; b) trebuie urmărită balanţa între pierdere şi administrare; c) soluţiile să fie cît mai apropiate de izotonicitatea lichidelor corpului; d) perfuzia să fie urmărită continuu şi să se execute steril; e) să fie întreruptă ori de cîte ori tranzitul digestiv o permite, perfuzia fiind doar o metodă terapeutică de excepţie, utilizată numai pentru o anumită perioadă, în scopurile enunţate.

Soluţiile perfuzate obişnuit sînt: electrolitice, glucozate, de aminoacizi, plasmă, substituenţi plasmatici, sînge, emulsii lipidice.

a) *Soluţiile electrolitice* perfuzate nu trebuie să perturbe echilibrul osmotic. Soluţiile hipertone (în special glucozate), dacă sînt administrate rapid (de ex. peste 1 g glucoză pe kilocorp pe oră), cresc osmolaritatea extracelulară, produc deshidratare celulară şi modificări ale activităţii celulelor (la nivel renal) şi în celulele nervoase. De asemenea pot produce hemoliză cînd sînt perfuzate în mare cantitate şi rapid. Se vor urmări: 1) balanţa hidrică: cantitatea de lichid administrată trebuie să egalizeze pierderile, care sînt: renale (normal 1 200—1 500 ml), insensibile (800—1 000), prin vărsături, diaree, aspiraţie sau drenaj, febră (500 ml pentru fiecare grad centigrad peste 37°) etc.

2) echilibrul electrolitic: cînd nu sînt pierderi patologice, organismul are nevoie în 24 ore de 75—120 mEq Na^+, 65—88 mEq K^+, 15—25 mEq Mg^{++}, 85—145 mEq Cl^-; bilanţul electrolitic va fi controlat prin ionograma sanguină şi urinară; majoritatea soluţiilor folosite azi sînt molare (1 ml = 1 mEq).

3) echilibrul acidobazic: unele soluţii electrolitice pot corecta dezechilibre acidobazice decompensate, ca de exemplu soluţia de bicarbonat de sodiu (8,4%), lactat de sodiu (11,8%), T.H.A.M.; deficitul *aproximativ* de baze poate fi calculat în funcţie de cantitatea totală a lichidelor organismului (60% din greutatea corpului).

b) *Soluţiile glucozate* reechilibrează hidroelectrolitic (prin presiunea lor osmotică), dar sînt mai ales folosite pentru aportul lor caloric: 4,1 calorii pe gram de glucoză. Ele economisesc arderile proteice şi lipidice; 1 unitate insulină se asociază la 3—5 g glucoză perfuzată. Concentraţiile hipertone de glu-

Scanned with OKEN Scanner

coză (20%, 33%, 50%) combat hiperhidratarea celulară şi produc diureză osmotică.

Soluţiile de aminoacizi au un rol osmotic minor, dar sînt utilizate ca substituenţi proteici.

Emulsiile lipidice au rol caloric; sînt contraindicate la hepatici şi la aterosclerotici.

c) *Plasma* se poate administra proaspătă, stocată (6 luni la 31°—32°), uscată, liofilizată, pasteurizată; alături de plasmă citäm albumina umană 5% şi 20%. Plasma pasteurizată şi albumina umană nu transmit hepatita virală, dar sînt scumpe şi producţia lor este limitată. Administrarea de plasmă este indicată în hipovolemii (cît timp hematocritul nu scade sub 30%) şi plasmoragii.

d) *Substituenţii plasmei* sînt mai ieftini şi pot fi produşi în cantităţi mari (independent de numărul donatorilor). Sînt coloizi artificiali, care nu întrunesc însă toate calităţile plasmei. Totuşi au un efect terapeutic temporar în diferite forme de hipovolemie acută. Ne vom opri doar asupra celor mai frecvent utilizaţi azi:

1. *Dextranii.* Sînt polizaharide. Unele preparate, de tipul Macrodexului, conţin dextran 6% cu greutate moleculară mare (70 000). Rheomacrodexul conţine dextran 10% cu greutate moleculară mică (40 000). Efectele terapeutice sînt determinate de calitatea coloidosmotică (1 g leagă 20—25 ml apă), de faptul că sînt complet metabolizaţi şi excretaţi, fără să producă leziuni renale (nefroza osmotică este discutabilă), reacţii antigenice, alergice, infecţioase. Se pot depozita multă vreme la temperatura obişnuită. Au efect antitrombotic, cresc volumul sanguin circulant, întoarcerea venoasă, debitul cardiac; în special ameliorează circulaţia periferică. Sînt contraindicaţi în cazuri de trombopenie, fibrinoliză, insuficienţă cardiacă severă.

2. *Gelatinele* cele mai utilizate sînt: oxipoligelatina (Gelifundol), gelatina modificată (Plasmagel) şi Haemagel. Efectele terapeutice sînt similare celor ale dextranilor, dar mai mici, deoarece au greutatea moleculară mai mică şi deci rămîn mai puţin timp în circulaţie. Produc uneori reacţii alergice. Sînt contraindicate în infarctul miocardic şi embolia pulmonară.

3. *Polivinilpirolidona* (PVP) este un polimer sintetic al vinilpirolidonei, puţin folosit azi; nu se metabolizează, nu se elimină şi rămîne stocat în organism timp nelimitat.

e) *Sîngele.* Se va administra sînge integral în hemoragii acute (după pierderi mai mari de 10% din volumul sanguin calculat la greutatea corpului), anemii, diateze hemoragice, sindroame catabolice severe, intoxicaţii (indicaţia majoră a exsanguinotransfuziei). Este contraindicat în boli miocardice, insuficienţă cardiacă severă, infarct miocardic, insuficienţă hepatică acută (exceptînd încercările de exsanguinotransfuzie), glomerulonefrita acută, insuficienţa renală în stadiu uremic; în glomerulonefritele cronice se preferă derivate de sînge (masă eritrocitară, albumină umană, fibrinogen, plasmă îmbogăţită cu trombocite etc.).

Tehnica transfuziei de sînge integral începe cu determinarea grupelor sanguine 0, A,B,AB şi a Rh-ului. Aceasta se bazează pe reacţia de aglutinare a aglutinogenelor de pe hematii (transmise genetic), cu izoaglutininele serice, rezultate din activitatea antigenică de origine digestivă sau bacteriană; la aceasta contribuie constituţia organismului, mediul, alimentaţia, climatul

Scanned with OKEN Scanner

etc.; aceşti factori conferă izoaglutininelor activitate termică optimă la 37°, le condiţionează titrul şi activitatea.

Se folosesc pentru determinare seruri test anti-0AB şi anti-Rh cunoscute, în prezenţa unei suspensii de hematii de grup necunoscut. Cele 4 grupe sanguine se caracterizează astfel: grupa 0 (I), fără aglutinogeni, cu prezenţa aglutininelor alfa şi beta, întîlnită la 30% din populaţia ţării noastre; grupa A (II), cu aglutinogen A şi aglutinină beta (la 41%); grupa B III cu aglutinogen B şi aglutinină alfa (la 16%); grupa AB (IV) cu aglutinogene A şi B, fără aglutinine (la 7%). Pentru sistemul Rh, reacţia este pozitivă (Rh^+) la 85% din populaţie şi negativă (Rh^-) în rest.

Cunoaşterea variaţiilor individuale de titru şi de activitate impun ca transfuzia să se efectueze totdeauna cu sînge izogrup. S-a renunţat la ideea „donatorilor universali" (şi respectiv a „primitorilor universali).

Erorile de determinare a grupelor sanguine pot fi produse de *seruri hemotest* cu titrul slab, sau de seruri modificate, ca şi de prezenţa unor *aglutinine iregulare*, apărute după izoimunizare. Alteori eroarea este generată de *sîngele cercetat*, care fiind modificat, va autoaglutina nespecific, ca de exemplu în procese patologice autoimune; sîngele infectat produce şi el panaglutinare. Pot exista *subgrupe A* şi *AB*, mai ales datorită aglutinogenului A_1 (tare) şi A_2 (slab), care produc confuzii la citirea reacţiei. În *agamaglobulinemie* aglutininele alfa şi beta pot lipsi. *Dextranul* cu greutate moleculară mare poate aglutina spontan eritrocitele. Cele mai severe erori apar însă prin *nerespectarea unei tehnici corecte.*

Prezenţa subgrupelor din sistemul 0AB (A_1, A_2, $alfa_1$ şi $alfa_2$) nu are mare importanţă practică; sînt rare, iar aglutininele nu sînt active la 37°. Nici celelalte sisteme (M, N, MN, PQ etc.) nu ne interesează în tratamentul de reanimare.

Determinarea compatibilităţii directe între sîngele donatorului şi al primitorului (proba Jeanbrau) este obligatorie. Se face cu eritrocitele donatorului şi serul primitorului, la 37°. Lamele se citesc la 35—45 minute. Aglutinarea semnifică incompatibilitate.

Perfuzia cu sînge integral (transfuzia) cere respectarea tuturor regulilor de asepsie. Bolnavul trebuie observat atent, mai ales în primele 10—15 minute, pentru a se decela reacţiile de incompatibilitate, dar şi după aceea.

Sîngele transfuzat este de regulă conservat pe ACD (acid citric, citrat trisodic şi dextroză). Aceşti stabilizanţi îi conferă o valabilitate de maximum 21—30 zile. Sîngele se păstrează la +4°. De aceea trebuie încălzit în prealabil. Cînd se perfuzează mai mult de 250 ml se recomandă tamponarea cu soluţie bicarbonatată (10 mEq la 250 ml), evitîndu-se acidoza şi tulburările de ritm cardiac (hiperpotasemie!). S-a mai recomandat administrarea de 1 g calciu la fiecare litru; această administrare nu este obligatorie şi poate genera accidente (cardiace). Sîngele heparinat îşi păstrează proprietăţile doar 24—48 ore.

Exsanguinotransfuzia înlocuieşte sîngele bolnavului cu sînge proaspăt, compatibil. Este indicată în boala hemolitică a nou-născutului, intoxicaţii exogene (monoxid de carbon, anilină, intoxicaţii medicamentoase, alimentare etc.) şi endogene (comă hepatică, unele nefrite acute). A mai fost recomandată în unele leucoze acute. Volumul exsanguinat şi cel perfuzat trebuie să fie egale. Se cateterizează de obicei 2 vene cu debit crescut.

Accidentele transfuziei sînt imediate şi tardive.

Scanned with OKEN Scanner

Imediate: a) incompatibilitate de grup 0AB şi Rh: frison, dureri lombare, urobilinogenurie, subicter, pînă la insuficienţă renală acută; b) şocul posttransfuzional, din pricina infectării sîngelui administrat; c) reacţii posttransfuzionale provocate de sînge vechi, încălzit de mai multe ori, sau supraîncălzit; d) reacţii anafilactice; e) embolie (gazoasă sau cu cheaguri), cînd urmărirea bolnavului n-a fost constantă, manevrele au fost incorecte, ori s-a perfuzat cu presiune; f) tulburări de ritm cardiac (intoxicaţie cu potasiu); g) intoxicaţie amoniacală (sînge vechi, la bolnavi hepatici!).

Tardive: hepatita posttransfuzională (riscul creşte proporţional cu numărul transfuziilor); scăderea activităţii sistemului reticulo-endotelial, după transfuzii repetate. Este mai frecventă după transfuzia de plasmă.

12.2.4. PUNCŢIA ARTERIALĂ

Se efectuează pentru a se extrage sînge, ori de cîte ori dorim să determinăm concentraţia de oxigen, bioxid de carbon, pH-ul, amoniemia etc. din sîngele arterial; de asemenea cînd sînt necesare arterioculturi. Excepţional se fac injecţii intraarteriale. De obicei se puncţionează artera radială în tabachera anatomică şi artera femurală în triunghiul Scarpa, mai rar artera humerală, la plica cotului; puncţia se face după palparea pulsaţiilor. Este necesar să se aplice măsurile uzuale de dezinfecţie, uneori chiar o anestezie locală; sterilitatea absolută a manevrei este de rigoare. Acul se recomandă să aibă bizou scurt şi un diametru mediu, pentru ca leziunea arterială să fie minimă. În momentul pătrunderii acului în arteră sîngele ţîşneşte cu putere în seringă. Extragerea acului se va face cu o mişcare bruscă şi apoi se va comprima locul timp de 3—5 minute, pentru a evita formarea unui hematom periarterial. Metoda este contraindicată pe artere scleroase, rigide, deoarece formarea unui hematom compresiv este de temut. Injecţiile intraarteriale, utilizate excepţional în şoc, se însoţesc de riscul gangrenei periferice şi de cel al emboliei gazoase.

12.2.5. TEHNICI PENTRU AMELIORAREA ACTIVITĂŢII CARDIACE

Dintre acestea au importanţă cele folosite pentru protezarea mecanică, electrică şi medicamentoasă a inimii, ori de cîte ori funcţia de contracţie este profund alterată, ca şi procedeele destinate combaterii insuficienţei hipodiastolice de origine pericardică sau aritmică.

12.2.5.1. PARACENTEZA PERICARDULUI (PERICARDOCENTEZA)

Este indicată în scop diagnostic şi terapeutic. Permite cercetarea lichidului din cavitatea pericardică şi stabilirea etiologiei. Decomprimă cordul, intervenţie necesară ori de cîte ori debutul şi evoluţia traduc un mers rapid progresiv al sindromului compresiv pericardic.

Puncţia pericardului se poate executa: a) în spaţiul V intercostal stîng, spre vîrful cordului, tehnică mai rar folosită, fiindcă deşi simplă este riscantă; b) sub apendicele xifoid, spre marginea stîngă a rebordului costal, cale care evită lezarea pleurei sau a plămînului; c) în spaţiul intercostal V sau VI, spre marginea sternului, cu acul îndreptat medial şi posterior, evitînd mamara internă (la 2 cm aproximativ de marginea sternului); în spaţiile intercostale drepte (IV, V sau VI), spre marginea sternului, ori la 1 cm medial de limita

Scanned with OKEN Scanner

dreaptă a matității cardiace, loc de elecție pentru revărsatele localizate în sacul pericardic drept; d) excepțional posterior, în spațiul intercostal VII sau VIII stîng, pe linia medioscapulară, cu brațul stîng ridicat, pentru a se îndepărta scapula (în revărsatele mari sau închistate posterior).

Locul punctiei va fi ales în funcție de datele furnizate de examenul clinic și radiologic al toracelui.

Bolnavul va fi ridicat cu ajutorul cîtorva perne. I se va urmări continuu activitatea cardiacă, optim prin înregistrarea electrocardiografică. După asepsie și anestezie locală, se introduce pe locul de puncție ales un ac cu lumen moderat de gros. Se împinge *lent* acul pe o distanță de 4—8 cm (dacă se abordează posterior, 6—10 cm) în unul din sediile arătate și în direcțiile menționate. De regulă se simte pătrunderea acului prin pericard, senzația fiind aceea de învingere a unei rezistențe elastice. Apariția extrasistolelor (supraventriculare sau ventriculare) denotă că vîrful acului a atins atriul sau ventriculul. Odată ajuns în sacul pericardic se va aspira conținutul.

Incidente sau accidente: tamponada cardiacă, puncția plămînului și a pleurei, lezarea arterei mamare interne, sau a vaselor intercostale, uneori chiar a miocardului sau a unui vas coronarian. Incidentele și accidentele pot fi evitate prin respectarea riguroasă a tehnicii, blîndețea manevrei și urmărirea corectă a bolnavului (clinic și ecg).

12.2.5.2. MASAJUL CARDIAC

Este forma directă de protezare a activității cardiace. Se execută obligator împreună cu ventilația artificială. Va fi indicat în primul rînd în stopul cardiac (indiferent de etiologie), ca și ori de cîte ori pompa cardiacă este ineficientă (bradicardie severă, contracții cardiace hipotone, tulburări grave de ritm cardiac).

a) *Masajul cardiac extern.* Metoda cea mai folosită este cea manuală. Aparatele propuse pentru a o înlocui sînt complicate și nu se găsesc totdeauna la îndemînă în urgențe. Bolnavul este așezat în decubit dorsal, pe un plan dur. Reanimatorul comprimă cordul între stern și planul vertebral, cu ajutorul celor 2 poduri de palmă, așezate una peste alta, pe partea inferioară a sternului. La 3—5 compresiuni ale toracelui se va face insuflarea pulmonară, fie de către un ajutor, fie chiar de același reanimator care face și masajul cardiac. Frecvența compresiunilor toracice va fi de 60—70 pe minut. Eficiența se apreciază clinic: după culoarea pielii și a mucoaselor (dispare cianoza!), starea pupilelor (dispare midriaza!) și urmărindu-se pulsațiile periferice (la carotide, femurale). Electrocardiograma înregistrează activitatea electrică a miocardului și permite totodată recunoașterea cauzei stopului cardiac.

Rezultatul depinde în mare măsură de această cauză. El este mai bun în stopul cardiac reflex. Este de regulă mai prost în aritmii ventriculare severe (fibrilație ventriculară!).

În același timp rezultatul va depinde și de o bună oxigenare, de eficiența compresiei (pentru umplerea diastolică), de întoarcerea sîngelui la cordul drept (nestînjenită de ventilația artificială!). Masajul cardiac se oprește cînd semnele clinice și ecg arată ameliorare. În caz de insucces se va trece la masajul cardiac intern.

Masajul cardiac extern se completează în marile urgențe cu respirația gură la gură sau gură la nas (vezi p. 331).

Scanned with OKEN Scanner

b) *Masajul cardiac intern* va fi indicat ori de cîte ori cel extern a fost ineficient. Este singura tehnică care ameliorează debitul cardiac pînă la valori apropiate de normal. Toracotomia trebuie efectuată de mare urgență în orice condiții, cîteodată fără a se putea respecta măsurile de asepsie. Se vor secționa planurile anatomice în spațiul intercostal IV sau V, de la stern pînă la linia axilară anterioară. Plămînul trebuie evitat. Pericardul se deschide larg, incizia fiind paralelă cu frenicul stîng. Spațiul intercostal se îndepărtează manual, sau cu depărtătorul. Se introduce mîna dreaptă în supinație sau stînga în pronație astfel ca fața palmară să prindă fața posterioară, respectiv anterioară a cordului, policele fiind pe partea opusă. Masajul începe cît mai repede după incizia toracelui (la 20—30 sec.). Se masează doar ventriculul stîng. Se va evita ca policele să lezeze ventriculul drept ori șanțul interventricular.

După reluarea contracțiilor cardiace se urmăresc: tensiunea arterială, presiunea venoasă centrală și, firește, starea clinică. Ventilația artificială se continuă pînă la reluarea completă a mișcărilor respiratorii. Toracele va fi închis cînd contracțiile cardiace au redevenit eficiente. Cavitatea pericardică rămîne deschisă, se lasă dren în cavitatea pleurală.

Masajul cardiac intern va fi abandonat cînd se constată moartea clinică (midriază, cianoză, lipsa reluării respirației), absența totală a activității electrice pe ECG și EEG, după eforturi repetate și prelungite de protezare (mecanice și chimice).

Celelalte forme de masaj cardiac (pe cale abdominală, subdiafragmatică etc.) nu dau rezultate.

Incidente și accidente: leziuni pleurale, secționarea vaselor intercostale, secționarea nervului frenic, leziuni ale miocardului, ruptura cardiacă etc. Infecția nu constituie un pericol real. În ciuda condițiilor de multe ori precare în care se efectuează marea majoritate a toracotomiilor, se semnalează o incidență redusă a proceselor septice.

12.2.5.3. PUNCȚIA INTRAVENTRICULARĂ

Este indicată în scop terapeutic în stopul cardiac ca și în unele deficiențe miocardice. Se execută de obicei sub ventilație artificială și oxigenoterapie, de regulă concomitent cu masajul cardiac (extern și mai ales intern). Bolnavul este de aceea urmărit clinic și electrocardiografic. Dintre substanțele utilizate citățm pentru efectul lor inotrop: aminele alfa și beta-stimulante (adrenalină 1 mg sol. 1‰; noradrenalină 1 mg sol. 1‰; izopropilnoradrenalină 0,2—0,4 mg în 3—5 ml ser fiziologic; clorura de calciu (1 g sol 1%). Puncția transtoracică este precedată de o rapidă asepsie locală. Acul, steril, lung de 10—12 cm, se introduce cu seringa adaptată. Spațiul de electie este al V-lea intercostal stîng. Se pătrunde la 2—3 cm de marginea stîngă a sternului. Acul va fi îndreptat posterior și medial. Se va face aspirația continuă; în momentul intrării în ventricul va veni în seringă sînge în mare cantitate. Substanța medicamentoasă se injectează relativ rapid, iar acul se scoate cu o mișcare bruscă. În cazul masajului cardiac intern, puncția intraventriculară se face sub control („la vedere") evitîndu-se coronarele. Se preferă în această situație zona apexului.

Scanned with OKEN Scanner

Puncţia intraventriculară se poate repeta, dacă este necesar.

Incidente, accidente: puncţia în ventriculul drept, lezarea coronarelor, hemopericard (în cazul unor tulburări de coagulare). Aspectul electrocardiografic orientează asupra efectului terapeutic al drogului administrat.

12.2.5.4. CARDIOVERSIA ELECTRICĂ

Orice aritmie modifică mai mult sau mai puţin debitul cardiac. Restabilirea ritmului sinusal normalizează de aceea reactivitatea mecanică a cordului. Cardioversia electrică este folosită în terapia aritmiilor supraventriculare şi în tulburările severe de ritm ventricular; în ultima eventualitate constituie adesea o măsură de urgenţă. Utilizarea ei pentru îndepărtarea unei fibrilaţii atriale (şi mai rar ventriculare) face ca această metodă să mai fie numită şi „defibrilare electrică".

În tulburările de ritm supraventricular se face „defibrilare" în : a) fibrilaţiile atriale relativ recente, fără atriu gigant şi care au perspectiva ca ritmul sinusal să se menţină după cardioversie; b) de asemenea în tahicardiile atriale şi nodale, mai ales rezistente la terapia medicamentoasă; c) în flutter-ul atrial este considerată azi metoda terapeutică de elecţie, mai comodă decît administrarea dozelor mari de digitală.

Cardioverterele utilizate actualmente folosesc curent continuu. Fiind electronice, ele emit automat impulsul, în funcţie de traseul electrocardiografic: imediat după unda R, adică în perioada refractară absolută. Se evită astfel ca impulsul să cadă în momentul refractar relativ (perioada undei T), ceea ce ar putea induce o fibrilaţie ventriculară. Curentul electric generat de aparat egalizează potenţialele de acţiune şi de repaus ale întregului miocard. Sînt anihilate astfel impulsurile ectopice dezorganizate.

Ori de cîte ori starea bolnavului nu impune urgenţă, este necesară o perioadă de pregătire. În fibrilaţia atrială aceasta durează pînă la 5—7 zile. Se administrează anticoagulante (heparină intravenos de preferinţă, sub controlul timpului de coagulare), pentru a preveni eventuale embolii. De asemenea, chinidină 0,6—0,8 g pe zi. Acest din urmă drog permite folosirea unui curent electric de intensitate mai mică. După cardioversie, terapia cu chinidină trebuie continuată; în perioada de pregătire pentru cardioversie s-a putut stabili dacă bolnavul are sau nu manifestări de intoleranţă faţă de acest drog.

Cardioversia se efectuează avînd pregătite mijloace de ventilaţie artificială şi resuscitare cardiacă, pentru orice eventualitate. De asemenea se instalează o perfuzie „de aşteptare" (cu glucoză 5%), pentru a se putea administra oricînd intravenos orice medicament necesar. Electrozii defibrilatorului se ung cu pastă specială electrolitică. Electrodul neutru este situat posterior, interscapular. Cardioversia se face sub anestezie generală de scurtă durată, deoarece cardioversia deşi nu este dureroasă este neplăcută în stare de veghe. Se vor injecta intravenos 6—7 mg/kg Epontol (Propanidid) sau 3—4 mg/kg Thiopental. Se urmăresc constant tensiunea arterială şi traseul electrocardiografic.

1. *În cazul ritmurilor supraventriculare*, la adult, se foloseşte un curent continuu de 10—300 W/sec. Prima tentativă se execută de obicei cu intensitatea cea mai mică. Electrodul activ se aşază deasupra părţii inferioare a

Scanned with OKEN Scanner

sternului, spre marginea lui stîngă. Se declanşează curentul apăsînd pe butonul aparatului sau al electrodului. Trezirea bolnavului are loc după 5—10 minute; el nu-şi aminteşte nici un eveniment din timpul manevrei. După cardioversie apar uneori tulburări de conducere atrioventriculară, care se combat cu atropină. Dacă prima tentativă nu a avut succes, se poate repeta, mărindu-se numărul de waţi/sec.

2. *În aritmiile ventriculare* (tahicardia, flutterul şi fibrilaţia ventriculară), cardioversia electrică se practică de mare urgenţă, sub ventilaţie artificială, uneori între perioadele de masaj cardiac. Cînd se efectuează transtoracic se folosesc 400 volţi, 0,25 sec. cu curent alternativ şi 250—400 W/sec. curent continuu. Electrozii pot fi aşezaţi ca în cardioversia ritmurilor supraventriculare, ori unul la baza şi altul la vîrful inimii. Dacă bolnavul se află sub masaj cardiac intern se face o cardioversie directă folosind 100—200 volţi, 0,1—0,2 sec cu curent alternativ, 10—15 W/sec., cu curent continuu; electrozii vor fi aşezaţi spre atriul drept şi vîrful ventriculului stîng.

Incidente, accidente: electrocutări (excepţional a bolnavului, dar uneori a personalului medical, neatent); arsuri epidermice, pentru cîteva zile rămîne pe torace „marca electrică"; stop cardiac (în diastolă), fibrilaţie ventriculară (în urma cardioversiei electrice a aritmiilor supraventriculare, ceea ce impune defibrilare imediată); leziuni ale miocardului, în cazul cardioversiei directe.

12.2.5.5. STIMULAREA ARTIFICIALĂ A INIMII

Ne vom ocupa de stimularea electrică, indicată în primul rînd în blocul atrioventricular (complet, dar uneori şi în cel incomplet), în al doilea rînd indicată în corectarea prin „supraconducere" („overdriving") a unor tahicardii ventriculare refractare; în al treilea rînd, în mod excepţional, în forme grave de insuficienţă cardiacă care evoluează cu bradicardie.

Este necesar un generator de stimuli, fie extern, portabil şi temporar, fie intern sau implantabil în masa musculară abdominală sau toracică (de regulă o baterie tranzistorizată). Electrozii pot fi externi, ca cei folosiţi în cardioversia electrică, dar utili doar pentru o stimulare de scurtă durată, în marile urgenţe. Mai des se folosesc electrozii interni (endocavitari — temporari sau permanenţi) introduşi sub control radioscopic prin vena jugulară sau subclavie, pînă între pilierii ventriculului drept; fie electrozi permanenţi implantaţi în miocard printr-o intervenţie chirurgicală. Se disting de asemenea electrozi unipolari, care au catodul în contact cu endocardul, iar anodul în interiorul stimulatorului, ca şi electrozi bipolari cu ambii poli implantaţi în miocard.

Electrozii endocavitari, cu funcţie temporară, sînt conectaţi la un generator de stimuli situat extern; pot fi folosiţi maximum 3 săptămîni. De aceea metoda este indicată în blocul considerat temporar, ca o măsură de urgenţă pînă la intervenţia chirurgicală de implantare în miocard a electrozilor permanenţi. De asemenea, prin electrozi temporari se tratează unele tahicardii ventriculare (metoda de „supra-conducere"). Electrozii permanenţi se folosesc în terapia blocului atrioventricular complet permanent.

Stimulatoarele pot avea ritm fix, sau ritm variabil. În prima eventualitate, frecvenţa este prestabilită, independent de orice activitate electrică proprie a miocardului. Stimulatoarele cu ritm variabil, numite şi de rezervă sau stimulatoare la cerere, vor respecta activitatea electrică proprie a inimii şi ele nu vor interveni decît atunci cînd nu există o atare activitate; dar acţiu-

Scanned with OKEN Scanner

nea lor de stimulare va fi inhibată de prezența unei unde R determinată de activitatea electrică ventriculară proprie, precum și de existența unui interval R-R cu o durată normală (durată care este mai scurtă decît aceea a perioadei refractare a stimulatorului). Cele mai multe din asemenea stimulatoare la cerere sînt astfel „conduse " de activitatea electrică spontană a ventriculului („ventricular triggered pacemaker"), dar există și stimulatoare care pot fi conduse de stimulul atrial, fiind sincrone cu ritmul sinusal. În cazul acestor „atrial triggered pacemaker"-uri, există un electrod de detectare situat atrial și un al doilea electrod ventricular ca electrod de stimulare. Stimulatoarele de rezervă nu interferează astfel cu activitatea electrică proprie a miocardului și evită astfel intervenția unui stimul artificial în perioada refractară relativă (fibrilatorie). Mai mult, în cazul stimulatoarelor sincrone, fiind detectată sistola atrială, se conservă o coordonare fiziologică a ritmului cardiac.

Incidente, accidente: interferența între stimulul artificial și activitatea electrică proprie a miocardului, generatoare de aritmii ventriculare grave, care poate apare în cazul folosirii stimulatorului cu ritm fix; transmiterea tahicardiilor supraventriculare la ventricul, cînd se utilizează stimulatorul sincron; formarea de țesut conjunctiv cicatriceal în jurul electrozilor, care împiedică transmiterea stimulilor; descărcarea bateriilor (de obicei după 24—36 luni); infecții locale; deteriorarea electrozilor sau a firelor conectoare (defecțiune care a devenit excepțională azi).

12.2.5.6. CIRCULAȚIA ASISTATĂ

Spre deosebire de succesele dobîndite în asistarea ventilației, variatele procedee propuse pentru a efectua circulația asistată nu sînt satisfăcătoare, multe au fost complet părăsite, iar altele sînt utilizate doar ca încercări terapeutice extreme pentru situații cu adevărat disperate. În terapia medicală, indicația principală o constituie șocul cardiogen al infarctului miocardic acut.

Cele mai multe tehnici de circulație asistată sînt încă în experimentare clinică. Ele se bazează în principiu pe protezarea cardiocirculatorie prin circulație extracorporeală, metodă folosită în chirurgia cardiovasculară. Principiul acestei protezări îl constituie „by-pass"-ul cardiopulmonar, sîngele fiind dirijat din teritoriul venos (din venele cave) direct în artere (iliacă, femurală, subclavie sau chiar aortă), cu ajutorul unei pompe. Deoarece este „scurt-circuitată" nu numai inima, ci este „șuntat" și plămînul este nevoie de utilizarea concomitentă a unui oxigenator.

Procedeul de circulație extracorporeală nu poate fi folosit însă ca atare în șocul cardiogenic, nu numai pentru complexitatea manevrelor de efectuat și numărul relativ ridicat al accidentelor, cît mai ales deoarece ventriculul stîng infarctat nu poate tolera reducerea marcată a debitului, acidoza metabolică, hemoliza intravasculară etc., de care acest procedeu se însoțește. Pornind însă de la această tehnică a chirurgiei cardiovasculare s-au folosit aparate de circulație asistată asincrone, cu „by-pass" veno-arterial, dar care funcționează cu o pompă, avînd un debit mult mai mic decît în „by-pass-ul" cardiopulmonar clasic; un oxigenator poate fi interpus în circuit. Asincronismul între pompa artificială și contracția ventriculului stîng este însă de regulă greu suportată în șocul cardiogen.

Circulația asistată sincronă poate furniza rezultate mai bune. Procedeul „antipulsului" (sau „counterpulsation") se bazează pe faptul că funcționarea sincronă a pompei este reglată electronic de unda R de pe electrocardiograma

Scanned with OKEN Scanner

bolnavului. Ca urmare, sistola ventriculară va fi doar asistată, iar în diastolă, pompa artificială nu va deregla circulaţia bolnavului.

O metodă relativ mai simplă şi cu riscuri mai mici pentru bolnav constă în comprimarea şi decomprimarea ritmică a patului arterial al membrelor inferioare; se păstrează un paralelism cu frecvenţa bătăilor inimii. Compresia diastolică uşurează întoarcerea spre cord şi menţine un grad satisfăcător al presiunii diastolice; în schimb decompresia sistolică, bruscă, diminuă munca ventriculului sting prin reducerea rezistenţei periferice.

12.3. TEHNICI ŞI INTERVENŢII TERAPEUTICE ÎN AFECŢIUNILE TUBULUI DIGESTIV

12.3.1. INTUBAŢIA DIGESTIVĂ

Introducerea unui tub (sau a unei sonde) în stomac sau în intestin se face în scop diagnostic şi terapeutic.

Intubaţia terapeutică a stomacului este indicată ori de cîte ori tranzitul gastric este oprit (de ex. stenoză pilorică, dilataţie gastrică), pentru îndepărtarea unor toxice ingerate (spălătura gastrică), pentru terapia unor greţuri şi vărsături de origine gastrică, la bolnavii sub ventilaţie artificială, la comatoşi, postoperator (pînă la reluarea tranzitului), precum şi pentru alimentaţia artificială.

Spălătura gastrică foloseşte mai des un tub mai gros (de 1 cm în diametru sau şi mai gros), din cauciuc sau material plastic, Este lung de 50—60 cm şi prezintă 3—4 orificii distale, iar la extremitatea proximală este conic (în pîlnie). La noi se utilizează mai des sonda Faucher. Introducerea se face de obicei pe gură, solicitînd bolnavul să coopereze, după ce în prealabil i s-a explicat necesitatea spălăturii gastrice. Cînd tubul ajunge în hipofaringe i se cere bolnavului să facă cîteva înghiţituri, deoarece senzaţia neplăcută de greaţă dispare odată cu depăşirea hipofaringelui. Marcajul în centimetri al tubului permite aprecierea pătrunderii acestuia în stomac. Cînd tubul pătrunde în trahee din greşeală, eventualitate foarte rară dacă sonda este introdusă pe gură şi în poziţie aşezat, se aude şueratul aerului prin tub în momentul inspiraţiei şi expiraţiei, bolnavul tuşeşte spastic şi se cianozează.

Soluţiile de spălătură gastrică cel mai mult folosite sînt bicarbonatul de sodiu (concentraţie 5%), serul fiziologic, diferite antidoturi şi adsorbante (de ex. cărbune animal), ori chiar apa de robinet. Se introduc 500—1 000 ml după care se provoacă o vărsătură prin excitarea faringelui, ori lichidul va reflua prin sifonaj. Procedeul se repetă de cel puţin 4—5 ori.

Aspiraţia gastrică foloseşte de regulă un tub similar, dar mai subţire (0,5 cm diametru), de preferinţă de plastic pentru a se evita cudarea lui în hipofaringe. Calea de introducere este frecvent cea nazală, sonda fiind în prealabil lubrifiată cu oleu de parafină. Şi în acest caz e mai comodă poziţia şezîndă, iar cînd aceasta nu este posibilă, capul bolnavului trebuie flectat cît mai mult posterior. Introducerea pînă în hipofaringe se face cu blîndeţe, spre a nu răni orificiul narinei. Apoi se procedează ca mai sus. Aspirînd cu o seringă mare, tip Guyon, ne putem convinge de prezenţa sondei în stomac. Conţinutul gastric extras se măsoară şi este trimis pentru determinări de laborator (se caută toxice, aciditatea etc.).

În cursul acestor manevre poate fi lezată mucoasa nasului, faringelui, esofagului, poate reflua conţinut gastric în căile respiratorii din pricina refle-

Scanned with OKEN Scanner

xului de vomă (la bolnavul comatos). Am amintit riscul introducerii în trahee, mai frecvent cînd se foloseşte calea nazală şi cînd bolnavul nu poate face manevrele de deglutiţie ajutătoare. Gravă poate fi nerecunoaşterea acestei false poziţii şi introducerea lichidului de spălătură gastrică în căile respiratorii.

Alimentaţia pe sonda gastrică este indicată atunci cînd bolnavul nu se poate hrăni în mod normal (comatoşi, traumatizaţi, operaţi). Necesarul caloric şi hidroelectrolitic va fi administrat în doze fracţionate, cîte 100—150 ml, fie picătură cu picătură, fie cu o seringă Guyon; între o administrare şi alta se fac pauze de 2—3 ore, timp în care sonda se pensează. Cantităţi mai mari pot produce reflux gastric ori diaree. Conţinutul trebuie să fie fluid, fără flocoane care să obstrueze lumenul sondei. Temperatura lui va fi apropiată de aceea a alimentaţiei normale (alimente prea reci produc diaree, cele prea fierbinţi vor fi prost suportate).

Intubaţia intestinală se face de regulă cu o sondă tip Miller-Abbott, cu lumen dublu, care este mult mai lungă decît sondele gastrice (1,2—1,5 m) şi are la capătul distal un balonaş care poate fi umflat în momentul în care sonda a pătruns în duoden. Balonaşul va declanşa peristaltica intestinală. Pe sonda Miller-Abbott se poate aspira conţinutul intestinal şi astfel se poate reduce o dilataţie de ansă; de asemenea permite alimentaţia intestinală. Pătrunderea tubului în duoden va fi uşurată de culcarea bolnavului pe partea dreaptă, dar de cele mai multe ori cere un număr de încercări, eventual sub control radioscopic (sonda fiind radioopacă). Tuburile cu un singur lumen (de ex. sonda Contor) permit o aspiraţie mai viguroasă şi introducerea unei cantităţi mai mari de lichide în intestin, deoarece întregul diametru al sondei este folosit numai pentru unul din cele două scopuri. Absenţa celei de a doua căi însă — şi deci şi a balonaşului motor — face dificilă avansarea sondei prin intestinul subţire.

În cursul alimentaţiei pe sonda intestinală trebuie verificată periodic permeabilitatea tuburilor, instilîndu-se cîte 20—30 ml ser fiziologic la fiecare oră. Între perioadele de alimentaţie sonda se pensează. Trebuie evitată introducerea unor cantităţi mari de lichide pentru a nu produce distensie abdominală sau diaree. De asemenea se va avea în vedere concentraţia soluţiilor administrate, intestinul subţire tolerînd prost mai ales concentraţiile mari. Temperatura lor trebuie să fie apropiată de cea a corpului.

Extragerea sondei cu balonaş trebuie făcută lent şi nu dintr-o singură mişcare (există riscul de telescopare a intestinului!); ritmul de extragere va fi de 10—15 cm la fiecare 15—20 minute.

12.3.2. STIMULAREA PERISTALTISMULUI INTESTINAL

Este indicată în pareza intestinală, deci în tulburările de tranzit de natură funcţională. Se urmăreşte stimularea musculaturii netede intestinale şi relaxarea sfincterelor.

12.3.2.1. STIMULAREA MECANICĂ

a) Alimentaţia pe cale naturală constituie metoda fiziologică de stimulare a tranzitului, motiv pentru care trebuie aplicată imediat ce starea bolnavului o permite.

Scanned with OKEN Scanner

b) Clismele evacuatorii stimulează peristaltica şi diminuă consistenţa materiilor fecale. Se fac în decubit lateral drept, cu coapsa stîngă flectată. Lichidul de irigaţie trebuie încălzit la temperatura corpului. Înălţimea la care se ridică irigatorul este de 40—50 cm deasupra anusului. Aerul din irigator, tub şi canulă este eliminat în prealabil. Canula de plastic, unsă cu lubrifiant (oleu de parafină) se introduce cu blîndeţe în rect (maximum 10 cm). Lichidul trebuie să pătrundă încet, fiindcă altfel pot apare senzaţii neplăcute sau crampe; dacă acestea totuşi apar se va opri pentru cîteva minute introducerea lichidului (prin pensarea tubului). Se foloseşte fie apa de robinet, fie apă cu un săpun neiritant. Clismele mici, cu oleu de parafină se recomandă a fi reţinute cît mai mult timp, pentru a înmuia fecalele din ampula rectală; foarte lent se vor introduce prin clismă unele medicamente, deoarece trebuie reţinute în intestin.

c) Administrarea perorală a oleului de parafină (1—2 linguri) are efect stimulant asupra peristalticii deoarece reţine apă în intestin; în mod similar acţionează mucilagiile.

12.3.2.2. STIMULAREA CHIMICĂ

Se poate efectua în modul cel mai puţin nociv prin administrarea de potasiu, ori de cîte ori există un dezechilibru electrolitic, acţionînd astfel asupra potenţialului de acţiune al membranelor celulare ale muşchiului neted intestinal.

12.3.2.3. STIMULAREA FARMACODINAMICĂ

Nu vom discuta aici despre laxative şi purgative deoarece acţiunea acestora a fost expusă la tratamentul constipaţiei. Vom aminti doar anumite tehnici terapeutice mai energice indicate în parezele intestinale de diferite etiologii.

a) Anticolinesterazicele cel mai frecvent folosite sînt: Miostin (1—1,5 mg pe zi, adică 2—3 fiole), în injecţii intramusculare sau în perfuzie lentă intravenoasă; Prostigmina (2—3 mg pe zi) mai des injectată subcutanat. Bolnavul trebuie urmărit clinic pentru a se evita supradozajul, care se traduce prin bradicardie severă, secreţii bronşice excesive, bronhospasm, sialoree; în asemenea cazuri se foloseşte ca antidot atropina. Efectul clinic apare la 10—15 minute după injecţia intravenoasă, la 45—60 minute în cazul injectării intramusculare; peristaltica poate fi uneori atît de puternică, încît provoacă dureri.

b) Aminele alfa şi beta-blocante: se asociază 0,3—0,6 mg Hydergin cu 0,5—1 mg Inderal în injecţie intravenoasă sau intramusculară, deoarece primul drog stimulează peristaltica, iar cel de al doilea relaxează sfincterele. Efectul apare în 30—60 minute. Se vor avea în vedere eventualele contraindicaţii cardiocirculatorii sau/şi pulmonare ori de cîte ori se folosesc aceste amine.

c) Blocada peridurală cu 50—150 mg xilină 1% (la nivelul T_{12}-L_1 sau L_1-L_2) acţionează de fapt inhibînd liberarea periferică de amine alfa-stimulante. Adesea se foloseşte, în aceste cazuri, blocada peridurală continuă.

Scanned with OKEN Scanner

12.3.3. TRATAMENTUL SÎNGERĂRILOR ESO-GASTRICE CU SONDA SENGSTAKEN-BLAKMOORE

Este indicat în sîngerările digestive produse de varicele esofagiene şi gastrice (în variate forme de hipertensiune portală). Sonda Sengstaken-Blakmoore este un tub cu trei lumene: pe unul din lumene se face aspiraţie gastrică, pe celelalte două, după poziţionarea sondei, se insuflă aer pentru a umfla un balonaş esofagian şi un al doilea gastric.

Introducerea sondei, la bolnavul agitat, în hemoragie, uneori cu fenomene de encefalopatie portală, obligă cîte o dată la o sedare prealabilă (cu fenotiazină şi atropină), evitîndu-se în acelaşi timp vărsătura reflexă. Sonda este lubrifiată cu oleu de parafină; introducerea poate fi uşurată de aplicarea unui anestezic local (xilină, gingicaină etc.). Intubaţia cu sonda Sengstaken-Blakmoore se poate face pe cale nazală sau orală. După ce capătul distal a ajuns în stomac, se umflă balonaşul gastric, în acest moment sonda este retrasă uşor; cînd balonaşul a ajuns la cardie se simte o rezistenţă. În acest moment se umflă şi balonaşul esofagian. Sonda este lăsată în această poziţie 24—48 ore, iar eficacitatea ei în oprirea hemoragiei este controlată prin aspiraţia repetată a conţinutului gastric. Dacă sîngerarea continuă se încearcă schimbarea poziţiei balonaşelor, mai ales a celui esofagian, ceea ce uneori este eficace.

Metoda este desigur paliativă; ea nu reprezintă decît un moment al terapiei, de multe ori însă foarte util, fiindcă permite aspiraţia sîngelui din stomac (micşorează deci în parte intoxicaţia amoniacală generată de ingestia bacteriană a sîngelui în intestin) şi îngăduie o reechilibrare hidroelectrolitică şi volemică în vederea intervenţiei chirurgicale (şunt portocav).

12.3.4. TEHNICA TERAPIEI ŞOCULUI ÎN PANCREATITA ACUTĂ

Ordinea gesturilor terapeutice este următoarea:

1. Analgezia şi simpatoliza farmacodinamică. Terapia antialgică nu va folosi morfina, deoarece aceasta accentuează pareza intestinală şi contracţia musculaturii sfincterelor, ambele agravante. Se preferă de aceea petidina (Mialgin), 1—2 mg/kg, cocktailul litic compus din petidină, clorpromazină 1—3 mg/kg şi fenotiazină 1 mg/kg, ori se face chiar blocadă peridurală continuă la nivelul T_8—T_9. Tehnica detaliată este prezentată mai departe. Amintim doar că introducerea cateterului se va face în spaţiul T_{10-11} iar vîrful lui se va situa la nivelul T_{12}—L_1 şi chiar L_1—L_2. Cantitatea de xilină (soluţie 1%) este de 3—4 mg/kg; se poate folosi şi carbocaina 1%. Analgezia cuprinde 3—4 metamere, atît cranial cît şi caudal faţă de nivelul cateterului. Rezultatul începe să se manifeste în 5—10 minute, menţinîndu-se 45—70 minute. După acest interval, dacă reîncep durerile, se va repeta injectarea, motiv pentru care cateterul se menţine pe loc.

2. Asigurarea volumului sanguin circulant şi a circulaţiei capilare. Aceasta se realizează prin perfuzii de plasmă sau albumină, ori substituenţi ai plasmei (în special dextran cu greutate moleculară mică) sub controlul presiunii venoase, al tensiunii arteriale şi alurii ventriculare; pentru satisfacerea celui de al doilea obiectiv se folosesc în plus Hydergin sau anestezicul litic amintit, ori chiar perfuzii cu dibenzilină, care contribuie la lărgirea patului capilar, droguri care trebuie administrate cu atent control al tensiunii arteriale şi funcţiei cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

3. Combaterea parezei intestinale și diminuarea secreţiilor digestive se realizează prin aspiraţia gastrică și intestinală (a se vedea tehnicile expuse), notîndu-se cu exactitate volumul, concentraţia ionică (inclusiv ionul bicarbonic!), pentru a se putea face o reechilibrare hidroelectrolitică corespunzătoare; concomitent se pot administra vagolitice.

4. Corectarea hipotensiunii arteriale și a celorlalte semne de insuficienţă circulatorie este consecinţa măsurilor de mai sus, la care se adaugă cortizon (1 000—1 500 mg), împotriva șocului, pentru ameliorarea circulaţiei periferice și a metabolismului tisular; de regulă această corticoterapie obligă la protecţia cu antibiotice.

5. Reechilibrarea acidobazică se efectuează în funcţie de anomaliile constatate (de obicei alcaloză metabolică prin pierdere de suc gastric acid), ca și determinările de ioni din lichidul aspirat; în calcul se va ţine seama de o eventuală hemoliză care crește potasiul ca și de cantitatea de penicilină potasică administrată; firește nu ne vom lăsa înșelaţi de posibila hemoconcentraţie inițială.

6. Terapia propriu-zisă a pancreatitei acute, cu sau fără abdomen acut și a eventualei suferinţe biliare concomitente.

12.3.5. TEHNICA REECHILIBRĂRII ÎN COMELE HEPATICE

Ordinea gesturilor terapeutice decurge din însăși importanţa patogenică a tulburărilor din fiecare formă de comă hepatică.

1. Terapia bolii hepatice de bază urmărește susţinerea funcţiei celulei hepatice dar, din păcate, în afară de glucoză intravenos, celelalte măsuri recomandate au efecte îndoielnice (acidul glutamic 25—40 g zilnic; arginina 25—75 g pe zi; ornitina 20 g; acidul aspartic; orotatul de lizină); unele medicamente nu pot fi utilizate de ficatul lezat (de ex. vitaminele).

2. Se combate pareza intestinală și se face aseptizarea intestinală (cu Neomicină 3—4 g); primul obiectiv se poate realiza prin aspiraţie ori purgaţie blîndă.

3. Reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică urmărește strict bilanţul, evitînd hiperhidratarea și asigurînd cantitatea necesară de potasiu.

4. Reechilibrarea calorică se realizează parţial prin glucoza administrată; administrarea de albumină umană ameliorează bilanţul proteic. Bolnavului care se alimentează normal i se prescrie o dietă hidrocarbonată, inițial fără proteine și fără lipide.

5. Refacerea volemiei și corectarea concentraţiei de hemoglobină, atunci cînd au existat hemoragii; eventual, administrarea de droguri cu acţiune antifibrinolitică (acidul epsilon-aminocaproic).

6. Stabilirea factorilor precipitanţi are importanţă majoră și terapia presupune combaterea concomitentă a acţiunii lor.

La cele de mai sus adăugăm măsuri folosite excepţional: exsanguinotransfuzia, hemodializa.

În terapia comelor hepatice este absolut necesară conlucrarea permanentă între anestezistul-reanimator și medicul internist, ca de altfel, în orice stare comatoasă.

Scanned with OKEN Scanner

12.3.6. PARACENTEZA ABDOMINALĂ

Puncţia cavităţii peritoneale se face în scop diagnostic, pentru a se extrage lichidul de ascită necesar a fi analizat, ori în scop terapeutic, evacuator, cînd cantitatea lichidului de ascită este excesivă. De asemenea pentru dializă peritoneală. Mai rar se injectează în peritoneu diferite substanţe medicamentoase (la copil).

Poziţia optimă a bolnavului este decubitul dorsal, cu partea superioară a corpului uşor ridicată faţă de planul patului. Vezica urinară se recomandă să fie evacuată. Se badijonează cu antiseptice pielea din cadranul inferior stîng. Se face de regulă o anestezie uşoară a pielii şi straturilor subiacente cu xilină 1% (sau novocaină 1%), evitîndu-se injectarea substanţei şi în cavitatea peritoneală. Acul sau trocarul se introduc perpendicular pe piele, cu o mişcare destul de bruscă, fiind ţinute ca un creion, în timp ce cu degetul mîinii stîngi se întinde pielea şi se fixează regiunea; arătătorul drept, de pe ac sau trocar opreşte pătrunderea acestuia la nivelul considerat optim. Locul de puncţie este situat la unirea treimii externe cu cele două treimi interne ale liniei dintre ombilic şi spina iliacă anterosuperioară de partea stîngă. Straturile superficiale sînt străbătute mai rapid, apoi viteza de înaintare se reduce, deoarece nu este necesar să se depăşească cu mult peritoneul parietal, spre a evita lezarea viscerelor.

Odată acul sau trocarul pătruns în cavitatea peritoneală se lasă să se scurgă lichidul de ascită. Uneori scurgerea acestuia este intermitentă, indicînd că intestinul sau epiploonul obstruează din cînd în cînd vîrful acului, ceea ce obligă la modificarea prudentă a poziţiei lui.

Lichidul de ascită nu trebuie extras prea rapid şi nici în cantitate prea mare, pentru a se evita o insuficienţă circulatorie periferică.

Incidente, *accidente*: perforarea unui viscer, peritonită, hemoragie (cînd există defecte de coagulare), tulburări hemodinamice şi hidroelectrolitice, declanşarea unei come hepatice (la cirotici), agravarea hiperaldosteronismului secundar.

12.4. TEHNICI ŞI INTERVENŢII MEDICALE IN AFECŢIUNILE APARATULUI RENAL

12.4.1. TEHNICILE DE EPURARE EXTRARENALĂ

Epurarea extrarenală protejează sau înlocuieşte temporar funcţia tubulară renală, în cadrul insuficienţelor renale acute, şi protejează funcţia întregului rinichi în unele cazuri de insuficienţă renală cronică. Această tehnică se bazează pe principiul circulării unui volum de sînge extras de la bolnav în contact cu membrane semipermeabile; acestea permit trecerea electroliţilor, ureei şi a altor substanţe dializabile, din sîngele bolnavului în soluţia folosită pentru epurare, conform legilor difuziunii osmotice. Aceasta face ca în afara bolilor renale, tehnicile de epurare extrarenală să fie folosite şi în unele come hepatice, în intoxicaţiile accidentale cu substanţe dializabile, ca şi în stări de hiperhidratare globală („intoxicaţia cu apă"); în ultima eventualitate, concentraţia crescută a soluţiilor folosite în baia de dializă va extrage excesul de apă.

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele hemoragipare, unele forme de insuficienţă cardiacă, infecţiile peritoneale acute, marile insuficienţe pulmonare, constituie principalele contraindicaţii.

12.4.1.1. HEMODIALIZA

Membrana semipermeabilă prin care se face epurarea este o membrană artificială, de celofan. Aceasta vine în contact cu sîngele bolnavului într-un aparat denumit prin analogie „rinichi artificial". În recipientul (sau în „baia") acestuia se introduce soluţia electrolitică, cu concentraţie cunoscută. De obicei ea conţine clor, sodiu, ion carbonic, potasiu, magneziu, calciu, glucoză; unii mai introduc şi ionul PO_4^{--}, alţii acidul lactic. Concentraţiile diferă după scopul propus (se urmăreşte a se extrage mai multă sau mai puţină apă). Mişcarea sîngelui din organism, în aparat şi înapoi este asigurată de un sistem de pompe. După tipul de aparat, circuitul este arteriovenos, veno-venos sau în dublu sens.

În acest, scop bolnavului i se va denuda o venă şi o arteră periferică (sau două vene), de obicei la plica cotului. Dacă se prevede repetarea de mai multe ori a dializelor se instalează un aşa-numit shunt Scribner: o canulă se introduce în artera radială, o a doua într-o venă a antebraţului; unirea celor două canule realizează între dialize un shunt arteriovenos. Permeabilitatea lui se menţine cu anticoagulante.

Hemodializa fiind o formă de circulaţie extracorporeală, impune supravegherea atentă a tensiunii arteriale, a presiunii venoase şi a activităţii electrice a cordului în tot timpul efectuării ei. De asemenea se fac periodic determinări electrolitice şi de uree din sîngele bolnavului pentru a se putea aprecia eficacitatea procedeului. Eventualele pierderi de volum circulant pot fi refăcute la sfîrşitul epurării (cu sînge total sau substituenţi plasmatici).

Incidentele şi accidentele cele mai frecvente sînt: insuficienţa ventriculară stîngă (mergînd pînă la edem pulmonar acut), hemoliza, accidente tromboembolice, creşteri de tensiune arterială, hemoragii ca urmare a heparinizării. Ca defecţiuni tehnice citäm: ruperea membranei de celofan, cauză de hipovolemie acută şi blocarea pompelor. Greşeli de tehnică pot duce la hiperhidratare sau la deshidratare, ori la tulburări hidroelectrolitice: nerespectarea sterilităţii manevrelor ori insuficienta încălzire a apei din baie produce frisoane sau infecţii.

12.4.1.2. DIALIZA PERITONEALĂ

Dintre membranele semipermeabile ale organismului, pentru epurare se mai foloseşte azi numai peritoneul. Metoda se practică în cazuri de insuficienţă cardiacă la care circulaţia extracorporeală este riscantă. Dializa peritoneală este contraindicată în cazul operaţiilor abdominale recente ori al peritonitelor. Este mai laborioasă, mai lungă ca durată şi cu risc de infecţie crescut. Pentru toate aceste motive se foloseşte mai rar.

Soluţiile dializante sînt hipertone, dar conţin aceiaşi electroliţi ca şi baia „rinichiului artificial"; în plus, pentru evitarea infecţiilor, se adaugă la fiecare flacon de soluţie un antibiotic (se preferă antibioticele cu spectru larg, dar se aleg cele neagresive pentru rinichi).

Scanned with OKEN Scanner

Abordarea se face de obicei prin introducerea unui trocar (cu mandrin) în cavitatea peritoneală, după anestezie locală prealabilă (cu xilină 1%). Se alege, în regiunea iliacă stîngă un punct la unirea treimii medii cu treimea laterală a liniei care unește ombilicul cu spina iliacă antero-superioară. Se scoate mandrinul, iar în locul lui se introduce, prin trocar, un cateter, care se conectează la un sistem de perfuzie; prin acesta se introduce lichidul dializant, de regulă 2 litri timp de o oră. După acest interval, se oprește perfuzia și se introduce simetric, în fosa iliacă dreaptă, un al doilea cateter prin procedeul mai înainte descris. Acest al doilea cateter se conectează la un borcan de aspirație (presiune: 10—16 cm H_2O). Astfel, prin trocarul din stînga se introduce soluția dializantă, iar prin cel din dreapta se extrage la fiecare oră ceea ce s-a introdus. Se notează de fiecare dată cantitățile care au pătruns în cavitatea peritoneală și cît s-a extras. Dializa peritoneală se menține 10 ore și mai mult, deși mai recent mulți autori consideră nocivă prelungirea ei peste de 5 ore. Procedeul se sfîrșește printr-o aspirație blîndă, efectuată prin ambele catetere.

Ileusul paralitic poate fi un incident neplăcut al dializei peritoneale. Majoritatea accidentelor sînt urmarea unor greșeli de tehnică (de ex. perforația intestinală) ori de sterilizare (peritonită).

12.4.2. SONDAJUL VEZICAL

Este necesar pentru a măsura fluxul urinar al bolnavului comatos, cu incontinență sfincteriană; de asemenea pentru a îndepărta o retenție de urină.

Se folosesc sonde sterile din cauciuc, cauciuc siliconat sau din material plastic. Sonda Foley este o sondă specială, cu balonaș. Majoritatea sondelor au notat diametrul lor în milimetri; totuși, unele sînt gradate după numărătoarea franceză, diferită (de pildă o sondă nr. 18 are 6 mm diametru, nr. 15= 5 mm). Medicul sau asistenta medicală vor folosi mănuși sterile. La femei, labiile mari și mici, ca și meatul, vor fi bine spălate cu soluție antiseptică, în timp ce degetul celui care face sondajul va menține labiile separate între ele. La bărbat dezinfecția se face ridicînd penisul în sus și spălînd-ul cu aceeași soluție. Va fi apoi înfășurat în 1—2 comprese sterile. Soluțiile dezinfectante nu trebuie să fie iritante; se preferă zephiranul, săpunul cu hexaclorofen etc. Bolnavul va fi așezat în decubit dorsal, cu membrele inferioare în abducție, iar la femei și cu gambele flectate. Sonda se lubrifiază și se inseră în meat cu mișcări blînde, dar continue; la 10—15 cm de capătul distal al cateterului se fixează o pensă pentru închiderea lumenului. Manevra e lesnicioasă la femeie, unde uretra este scurtă și dreaptă; dacă se efectuează cu labiile separate la maximum se evită pătrunderea pe cale falsă, în vagin. Penisul trebuie ridicat în unghi drept față de planul patului; sonda este introdusă în această poziție, pînă ce la capătul ei proximal se simte rezistența sfincterului extern al vezicii. De cele mai multe ori sfincterul este depășit ușor, în timp ce penisul se coboară, iar sonda este împinsă în continuare ușor înainte. Cînd manevra este mai dificilă se tentează distragerea atenției bolnavului. Astfel, bolnavului conștient îi recomandăm să inspire adînc și apoi să își relaxeze musculatura la maximum. Odată sonda pătrunsă în vezică se desface pensa; capătul extern al sondei se introduce într-un vas pentru colectarea urinii,

Scanned with OKEN Scanner

ori se conectează sonda la un borcan gradat, aşezat alături de pat şi în care urina se scurge, continuu. Se poate utiliza uneori un sac de plastic, uşor de menţinut între coapsele bolnavului şi care nu prezintă riscurile infecţiei deoarece se aruncă după întrebuinţare. Aceasta are importanţă mai ales în cateterismele permanente, deoarece evitarea contaminării bacteriene depinde în primul rînd de existenţa unui sistem steril perfect închis.

Sondele cu balonaş, tip Foley, odată introduse în vezică permit o bună fixare a lor; se umflă balonaşul (de regulă cu apă sterilă) şi se extrage sonda atît cît este necesar ca balonaşul destins să se sprijine pe colul vezicii. Astfel se evită ieşirea cateterului din vezică şi aceasta permite bolnavului o oarecare libertate de mişcare.

Incidente şi accidente: sonda se poate obstrua şi pentru a evita aceasta se va spăla periodic cu ser fiziologic steril; iritaţii sau leziuni ale uretrei, sîngerări vezicale; infecţia, cea mai periculoasă complicaţie, este direct proporţională cu numărul sondajelor, sau cu durata sondajului vezical permanent. Este important să se evite orice traumatism care ar putea favoriza infecţia urinară, manevrînd cateterul cu cea mai mare blîndeţe, utilizînd sonde de cele mai mici dimensiuni şi evitînd forţarea unei rezistenţe eventual întîlnite. Cînd apare o asemenea rezistenţă, decît a insista, rănind şi infectînd, este totdeauna mai înţelept a apela la urolog.

12.4.3. PUNCŢIA VEZICALĂ SUPRAPUBIANĂ

Se practică excepţional în retenţii acute de urină în care nu există posibilitatea executării unui sondaj vezical. Se foloseşte un ac cu lumen larg ori chiar un trocar. Bolnavului în decubit dorsal, după asepsia regiunii, i se va introduce acul adaptat la seringă imediat deasupra simfizei pubiene, ac îndreptat anteroposterior şi uşor caudal; în timpul puncţiei se aspiră continuu. La 1—2 cm profunzime acul pătrunde prin peretele vezicii. Se mai continuă înaintarea acului încă 2 cm, aspirînd conţinutul vezical. După extragerea urinii se scoate acul cu o mişcare blîndă. Deşi se aspiră cît mai multă urină cu putinţă, de regulă însă nu se poate extrage cu această tehnică toată cantitatea din vezică. Există riscul scurgerii de urină în spaţiul prevezical. Alături de aceasta mai notăm ca incidente şi accidente: sîngerări, infectarea spaţiului Retzius, puncţia peritoneului.

12.5. TEHNICI ŞI INTERVENŢII MEDICALE IN AFECŢIUNILE APARATULUI LOCOMOTOR

12.5.1. PUNCŢIA INTRAARTICULARĂ ŞI PERIARTICULARĂ

Este indicată în scop diagnostic, pentru cercetarea conţinutului din cavitatea articulară; de asemenea, în scop terapeutic, pentru introducerea unor substanţe medicamentoase. Contraindicaţia ei principală o constituie hemartroza hemofilicului.

Aseptizarea zonelor interesate este obligatorie şi va fi deosebit de riguroasă.

a) *Pentru articulaţia scapulohumerală* calea anterioară este cea mai simplă. Acul se va introduce perpendicular pe piele, la 1 cm înăuntru şi

sub marginea externă a acromionului. Se va pătrunde în cavitatea articulară prin mușchiul deltoid.

Pentru infiltrația periarticulară se va pătrunde de obicei în bursa seroasă subacromiodeltoidiană, abordîndu-se articulația pe cale laterală. Pentru aceasta se repereză marginea externă a acromionului și se introduce acul la mijlocul acestei margini, în direcție orizontală, pe sub acromion, 3—4 cm adîncime.

b) Pentru *articulația cotului* se consideră calea posteroexternă drept cea mai accesibilă. Cotul bolnavului se așază în unghi drept. Acul pătrunde prin șanțul radiocubital, imediat sub epicondil.

c) Pentru *articulația pumnului*, se repereză pe fața dorsală, interlinia radiocarpiană și se introduce acul la un lat de deget sub apofiza stiloidă a cubitusului.

d) Pentru *articulația șoldului* se utilizează cel mai frecvent calea anterioară. Bolnavul este în decubit dorsal, coapsa fiind în flexie ușoară pe bazin. Acul, lung, se va introduce perpendicular pe piele, 4—6 cm, într-un punct situat la 1 cm medial față de intersecția verticalei care trece prin spina iliacă anteroinferioară cu orizontala care trece prin marginea superioară a trohanterului mare.

Calea posterioară este mai laborioasă, distanța de parcurs fiind lungă. Bolnavul este așezat în decubit lateral pe partea sănătoasă; coapsa va fi în flexie ușoară. Locul de puncție se găsește la unirea treimii externe cu cele două treimi interne ale unei linii care unește marginea superioară a trohanterului mare cu limita superioară a pliului interfesier.

Calea laterală, dificilă, presupune introducerea acului la un lat de deget deasupra marginii superioare a trohanterului mare. Acul trebuie îndreptat în sus și intern, pînă la întîlnirea unei rezistențe osoase, care reprezintă joncțiunea dintre capul femurului și cavitatea cotiloidă.

e) Pentru *articulația genunchiului* abordarea se poate face suprarotulian, laterointern sau anterior. În prima eventualitate acul se introduce la 2 cm deasupra unghiului superoextern al rotulei; pentru acest motiv unii autori numesc această cale lateroexternă. Calea laterală rotuliană internă cere ca bolnavul să flecteze ușor gamba pe coapsă; acul se introduce intercondilorotulian, la 1—2 cm deasupra vîrfului rotulei. Calea anterioară (subrotuliană) abordează articulația introducîndu-se acul perpendicular pe piele la 2—3 cm sub rotulă și ușor intern; genunchiul trebuie flectat în unghi de 45°.

f) Pentru *articulația gleznei* locul de puncție se va căuta posterior și la 3-4 cm deasupra vîrfului maleolei externe, intern față de marginea ei posterioară; piciorul trebuie să fie astfel așezat, încît marginea lui internă să se afle pe pat.

Pentru majoritatea infiltrațiilor periarticulare punctiile se vor executa de regulă în aceleași locuri ca și pentru infiltrațiile intraarticulare, cu singura diferență că medicamentele se vor injecta în bursele seroase.

Ca incidente și accidente citățm hemartroza și infecții ale cavității articulare, ori de cîte ori asepsia nu a fost riguroasă.

Scanned with OKEN Scanner

12.6. TEHNICI ŞI INTERVENŢII MEDICALE ÎN BOLILE SISTEMULUI NERVOS

12.6.1. PUNCŢIA SPAŢIULUI PERIDURAL

Infiltraţia fibrelor simpatice şi senzitive din spaţiul perdiural blochează metameric transmiterea durerii ca şi reacţiile vegetative. De aceea ea va fi indicată în scop terapeutic în lombosciatica rezistentă la terapia medicamentoasă, hernia de disc, în unele stadii ale arteritelor membrelor inferioare, în pareze intestinale, în unele intervenţii chirurgicale, pentru a asigura analgezia la naştere etc. În scop diagnostic ea este utilizată pentru a se efectua o simpatectomie farmacodinamică, test care permite a se aprecia beneficiul ce se poate sconta de pe urma unei simpatectomii chirurgicale pentru terapia unor arteriopatii ale membrelor inferioare.

Bolnavul va fi culcat în decubit lateral ori va sta în poziţie şezîndă, arcuind anterior coloana vertebrală. Regiunea lombară (sau/şi toracică inferioară) va fi aseptizată cu tinctură de iod. Operatorul, cu mănuşi sterile, pătrunde cu un ac prin mijlocul spaţiului intervertebral; vîrful acului va fi perpendicular pe piele cînd s-a ales ca spaţiu L_3-L_4, L_4-L_5, ori cu vîrful uşor cranial în cazul spaţiilor L_1-L_2 (ori mai sus). După depăşirea pielii, ţesutului subcutanat, ligamentului supraspinos şi ligamentului interspinos se ajunge la ligamentul galben, dens, care oferă o rezistenţă fermă. În acest moment la acul de puncţie se va adapta o seringă de 5-10 ml plină cu ser fiziologic. Înaintarea mai departe a acului va fi lentă, în timp ce se apasă pe pistonul seringii, deoarece în momentul depăşirii ligamentului galben „se pierde rezistenţa" şi pistonul scapă înainte; aceasta indică pătrunderea acului în spaţiul peridural.

Apoi se va injecta anestezicul (xilină 1% sau 2%, carbocaină 1% sau 2%), la început în mică cantitate: 3-5 ml; se aşteaptă 5 minute pentru a se vedea dacă nu cumva apar, accidental, semnele rahianesteziei, aşa cum se întîmplă uneori cînd acul a fost împins prea înainte. Apoi se injectează încet restul anesteziculuí; se scoate acul şi se aplică un pansament steril pe locul puncţiei. Bolnavul este reaşezat în decubit dorsal şi i se urmăresc tensiunea arterială, pulsul, respiraţia şi bineînţeles rezultatul analgeziei, sau anesteziei peridurale.

Incidentele şi accidentele care pot apare sînt: 1) rahianestezia, uneori însoţită de fenomene vegetative (hipotensiune arterială, bradicardie, tulburări respiratorii); 2) fenomene de supradozare (miofibrilaţii, uneori convulsii); 3) lezarea vaselor peridurale, cu apariţia unui hematom peridural compresiv asupra măduvei; 4) lezarea nervilor rahidieni; 5) infecţii.

Analgezia peridurală continuă diferă prin aceea că puncţia se execută cu ace speciale: Tony, Tony-Flowers etc. După ce s-a pătruns în spaţiul peridural se introduce prin lumenul acului un cateter; acesta se fixează la piele cu un pansament steril şi prin cateter se va introduce intermitent soluţia analgetică.

Incidentele şi accidentele sînt similare celor descrise mai sus.

12.6.2. PUNCŢIA RAHIDIANĂ

Se efectuează pe de o parte în scop diagnostic spre a se recolta lichid cefalorahidian, a se măsura presiunea lichidului, eventual pentru mielografie după introducerea substanţei de contrast; pe de altă parte în scop terapeutic, pentru anestezia rahidiană.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicația majoră o reprezintă tumora cerebrală; de aceea examenul fundului de ochi este obligator în prealabil, spre a se exclude existența unui edem papilar. Alte contraindicații: tulburări de coagulare și terapie anticoagulantă.

Pregătirea și poziția bolnavului sînt identice cu cele pentru puncția peridurală. Spațiile cel mai des folosite sînt L_2-L_3, L_3-L_4, L_4-L_5. Acul este introdus la fel ca pentru tehnica mai înainte descrisă, dar după pătrunderea în spațiul peridural se va trece prin dura mater, ceea ce dă senzația perforării unei membrane pergamentoase, urmată de apariția de lichid cefalorahidian la capătul extern al acului. Uneori lichidul întîrzie să apară, ceea ce cere o poziționare blîndă a acului, evitîndu-se lezarea vaselor sanguine.

Incidente și accidente: accidentul cel mai grav este moartea subită prin hernierea trunchiului cerebral în gaura occipitală, atunci cînd nu se respectă contraindicația majoră ori cînd se extrage o cantitate prea mare de lichid cefalorahidian și în mod rapid. Infecția poate genera meningită. Incidentul cel mai comun este reprezentat de imposibilitatea pătrunderii acului în spațiul intervertebral, din pricina calcificării ligamentului interspinos.

12.6.3. MIJLOACE DE IMOBILIZARE A BOLNAVILOR AGITAȚI

Mijloacele de imobilizare forțată a bolnavilor agitați se aplică pentru a evita ca aceștia să-și facă singuri rău ori să agresioneze pe cei din jur. Alteori ele sînt necesare pentru a face posibilă aplicarea altor măsuri terapeutice la bolnavii care se opun la aceasta, din pricina tulburării stării lor de conștiență.

Bolnavul neliniștit și care riscă să cadă din pat va fi ferit mai bine prin utilizarea unor scînduri aplicate lateral, de fiecare parte a patului. Mai rareori în asemenea cazuri sînt necesare chingi de fixare, cîte una la fiecare din cele 4 membre ori o chingă la un braț și cealaltă la membrul inferior din partea opusă. Este bine să se îngăduie bolnavului o oarecare posibilitate de mișcare. Se vor feri încheieturile de eventualele traumatisme, învelind pumnii și gleznele cu un strat de vată gros de 2 degete. Bolnavul va fi supravegheat, pe de o parte pentru ca să nu-și desfacă legăturile, pe de altă parte pentru ca acestea să nu tulbure grav circulația (roșeață! cianoză!).

REDACTOR : Dr. ALEX. JELEA
TEHNOREDACTOR : VIOLANDA LEORDEANU

COLI TIPAR : 22,5
BUN DE TIPAR LA 26.03.1982

Comanda nr. 10 028
Combinatul Poligrafic „Casa Scînteii"
București — Piața Scînteii nr. 1
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner